

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1]

How to detect genotype of a nucleic acid sample including the following processes (a),

(a) A process of analyzing two or more polymorphism in a nucleic acid sample chosen from a group who consists of the following (1) - (6),

(1) Polymorphism of the 3932nd place of a base number of an apolipoprotein E gene,

(2) Polymorphism of the 1648th place of a base number of a glycoprotein Ia gene,

(3) Base number-863 place polymorphism of a tumor necrosis factor alpha gene,

(4) Polymorphism of the 825th place of G-protein beta3 subunit gene,

(5) base number-482 place polymorphism of an apolipoprotein C-III gene -- and

(6) Base number-6 place polymorphism of an angiotensinogen gene.

[Claim 2]

How to detect genotype of a nucleic acid sample including the following processes (b),

(b) A process of analyzing two or more polymorphism in a nucleic acid sample chosen from a group who consists of the following (7) - (11),

(7) Polymorphism of the 1186th place of a base number of thrombospondin 4 gene,

(8) Base number-863 place polymorphism of a tumor necrosis factor alpha gene,

(9) Polymorphism of the 2136th place of a base number of a thrombomodulin gene,

(10) polymorphism of the 5713rd place of a base number of a thrombopoietin gene --

and

(11) Polymorphism of the 994th place of a base number of a platelet activating factor acetyl hydrolase gene.

[Claim 3]

How to detect genotype of a nucleic acid sample including the following processes (c),

(c) A process of analyzing two or more polymorphism in a nucleic acid sample chosen from a group who consists of the following (12) – (17),

(12) Polymorphism of the 561st place of a base number of E-selectin gene,

(13) Polymorphism of the 2445th place of a base number of fatty acid binding protein 2 gene,

(14) Polymorphism of the 1018th place of a base number of a glycoprotein Ibalpha gene,

(15) Base number-668 place polymorphism of plasminogen activator inhibitor 1 gene,

(16) polymorphism of the 584th place of a base number of a parao KISONAZE gene --
and

(17) Polymorphism of the 3932nd place of a base number of an apolipoprotein E gene.

[Claim 4]

How to detect genotype of a nucleic acid sample including the following processes (d),

(d) A process of analyzing two or more polymorphism in a nucleic acid sample chosen from a group who consists of the following (18) – (22),

(18) Base number-668 place polymorphism of plasminogen activator inhibitor 1 gene,

(19) Base number-482 place polymorphism of an apolipoprotein C-III gene,

(20) Polymorphism of the 584th place of a base number of a parao KISONAZE gene,

(21) polymorphism of the 1018th place of a base number of a glycoprotein Ibalpha gene -- and

(22) Polymorphism of the 3932nd place of a base number of an apolipoprotein E gene.

[Claim 5]

A risk diagnosing method of after [a coronary artery plasty] restenosis containing process (i) - (iii) of the following,

(i) A process of analyzing two or more polymorphism in a nucleic acid sample chosen from a group who consists of the following (1) - (6),

(1) Polymorphism of the 3932nd place of a base number of an apolipoprotein E gene,

(2) Polymorphism of the 1648th place of a base number of a glycoprotein Ia gene,

(3) Base number-863 place polymorphism of a tumor necrosis factor alpha gene,

(4) Polymorphism of the 825th place of G-protein beta3 subunit gene,

(5) base number-482 place polymorphism of an apolipoprotein C-III gene -- and

(6) Base number-6 place polymorphism of an angiotensinogen gene,

(ii) a process of determining genotype of a nucleic acid sample from polymorphism information acquired by said process -- and

(iii) A process of asking for a hereditary risk of after [a coronary artery plasty] restenosis from determined genotype.

[Claim 6]

A risk diagnosing method of after [a coronary artery plasty] restenosis containing process (iv) - (vi) of the following,

(iv) A process of analyzing two or more polymorphism in a nucleic acid sample chosen

from a group who consists of the following (7) – (11),

(7) Polymorphism of the 1186th place of a base number of thrombospondin 4 gene,

(8) Base number~863 place polymorphism of a tumor necrosis factor alpha gene,

(9) Polymorphism of the 2136th place of a base number of a thrombomodulin gene,

(10) polymorphism of the 5713rd place of a base number of a thrombopoietin gene --

and

(11) Polymorphism of the 994th place of a base number of a platelet activating factor acetyl hydrolase gene,

(v) a process of determining genotype of a nucleic acid sample from polymorphism information acquired by said process -- and

(vi) A process of asking for a hereditary risk of after [a coronary artery plasty] restenosis from determined genotype.

[Claim 7]

A risk diagnosing method of after [a coronary artery plasty] restenosis containing process (vii) – (ix) of the following.

(vii) A process of analyzing two or more polymorphism in a nucleic acid sample chosen from a group who consists of the following (12) – (17),

(12) Polymorphism of the 561st place of a base number of E-selectin gene,

(13) Polymorphism of the 2445th place of a base number of fatty acid binding protein 2 gene,

(14) Polymorphism of the 1018th place of a base number of a glycoprotein Ibalpha gene,

- (15) Base number-668 place polymorphism of plasminogen activator inhibitor 1 gene,
- (16) polymorphism of the 584th place of a base number of a parao KISONAZE gene --
- and
- (17) Polymorphism of the 3932nd place of a base number of an apolipoprotein E gene,
- (viii) a process of determining genotype of a nucleic acid sample from polymorphism information acquired by said process -- and
- (ix) A process of asking for a hereditary risk of after [a coronary artery plasty] restenosis from determined genotype.

[Claim 8]

A risk diagnosing method of after [a coronary artery plasty] restenosis containing process (x) - (xii) of the following,

- (x) A process of analyzing two or more polymorphism in a nucleic acid sample chosen from a group who consists of the following (18) - (22),
- (18) Base number-668 place polymorphism of plasminogen activator inhibitor 1 gene,
- (19) Base number-482 place polymorphism of an apolipoprotein C-III gene,
- (20) Polymorphism of the 584th place of a base number of a parao KISONAZE gene,
- (21) polymorphism of the 1018th place of a base number of a glycoprotein Ibalpha gene -- and
- (22) Polymorphism of the 3932nd place of a base number of an apolipoprotein E gene,
- (xi) a process of determining genotype of a nucleic acid sample from polymorphism information acquired by said process -- and
- (xii) A process of asking for a hereditary risk of after [a coronary artery plasty]

restenosis from determined genotype.

[Claim 9]

A kit for genotype detection containing two or more nucleic acid chosen from a group who consists of the following (1) – (6),

(1) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 3932nd place of a base number of an apolipoprotein E gene,

(2) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 1648th place of a base number of a glycoprotein Ia gene,

(3) Nucleic acid for analyzing base number-863 place polymorphism of a tumor necrosis factor alpha gene,

(4) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 825th place of G-protein beta3 subunit gene,

(5) nucleic acid for analyzing base number-482 place polymorphism of an apolipoprotein C-III gene -- and

(6) Nucleic acid for analyzing base number-6 place polymorphism of an angiotensinogen gene.

[Claim 10]

A kit for genotype detection containing two or more nucleic acid chosen from a group who consists of the following (7) – (11),

(7) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 1186th place of a base number of thrombospondin 4 gene,

(8) Nucleic acid for analyzing base number-863 place polymorphism of a tumor

necrosis factor alpha gene,

(9) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 2136th place of a base number of a thrombomodulin gene,

(10) nucleic acid for analyzing polymorphism of the 5713rd place of a base number of a thrombopoietin gene -- and

(11) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 994th place of a base number of a platelet activating factor acetyl hydrolase gene.

[Claim 11]

A kit for genotype detection containing two or more nucleic acid chosen from a group who consists of the following (12) - (17),

(12) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 561st place of a base number of E-selectin gene,

(13) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 2445th place of a base number of fatty acid binding protein 2 gene,

(14) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 1018th place of a base number of a glycoprotein Ibalpha gene,

(15) Nucleic acid for analyzing base number-668 place polymorphism of plasminogen activator inhibitor 1 gene,

(16) nucleic acid for analyzing polymorphism of the 584th place of a base number of a parao KISONAZE gene -- and

(17) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 3932nd place of a base number of an apolipoprotein E gene.

[Claim 12]

A kit for genotype detection containing two or more nucleic acid chosen from a group who consists of the following (18) – (22),

(18) Nucleic acid for analyzing base number-668 place polymorphism of plasminogen activator inhibitor 1 gene,

(19) Nucleic acid for analyzing base number-482 place polymorphism of an apolipoprotein C-III gene,

(20) nucleic acid for analyzing polymorphism of the 584th place of a base number of a parao KISONAZE gene, and nucleic acid for analyzing polymorphism of the 1018th place of a base number of a (21) glycoprotein Ibalpha gene -- and

(22) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 3932nd place of a base number of an apolipoprotein E gene.

[Claim 13]

Fixed nucleic acid in which it comes to fix to an insoluble substrate two or more nucleic acid chosen from a group who consists of the following (1) – (7),

(1) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 3932nd place of a base number of an apolipoprotein E gene,

(2) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 1648th place of a base number of a glycoprotein Ia gene,

(3) Nucleic acid for analyzing base number-863 place polymorphism of a tumor necrosis factor alpha gene,

(4) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 825th place of G-protein beta3

subunit gene,

(5) nucleic acid for analyzing base number-482 place polymorphism of an apolipoprotein C-III gene -- and

(6) Nucleic acid for analyzing base number-6 place polymorphism of an angiotensinogen gene.

[Claim 14]

Fixed nucleic acid in which it comes to fix to an insoluble substrate two or more nucleic acid chosen from a group who consists of the following (7) - (11),

(7) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 1186th place of a base number of thrombospondin 4 gene,

(8) Nucleic acid for analyzing base number-863 place polymorphism of a tumor necrosis factor alpha gene,

(9) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 2136th place of a base number of a thrombomodulin gene,

(10) nucleic acid for analyzing polymorphism of the 5713rd place of a base number of a thrombopoietin gene -- and

(11) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 994th place of a base number of a platelet activating factor acetyl hydrolase gene.

[Claim 15]

Fixed nucleic acid in which it comes to fix to an insoluble substrate two or more nucleic acid chosen from a group who consists of the following (12) - (17),

(12) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 561st place of a base number of

E-selectin gene,

(13) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 2445th place of a base number of fatty acid binding protein 2 gene,

(14) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 1018th place of a base number of a glycoprotein Ibalpha gene,

(15) Nucleic acid for analyzing base number-668 place polymorphism of plasminogen activator inhibitor 1 gene,

(16) nucleic acid for analyzing polymorphism of the 584th place of a base number of a parao KISONAZE gene -- and

(17) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 3932nd place of a base number of an apolipoprotein E gene.

[Claim 16]

Fixed nucleic acid in which it comes to fix to an insoluble substrate two or more nucleic acid chosen from a group who consists of the following (18) - (22),

(18) Nucleic acid for analyzing base number-668 place polymorphism of plasminogen activator inhibitor 1 gene,

(19) Nucleic acid for analyzing base number-482 place polymorphism of an apolipoprotein C-III gene,

(20) nucleic acid for analyzing polymorphism of the 584th place of a base number of a parao KISONAZE gene, and nucleic acid for analyzing polymorphism of the 1018th place of a base number of a (21) glycoprotein Ibalpha gene -- and

(22) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 3932nd place of a base number of

an apolipoprotein E gene.

*** NOTICES ***

JPO and INPIT are not responsible for any
damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect
the original precisely.

2.**** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application]

This invention relates to the detecting method using the gene relevant to the restenosis after a coronary artery plasty. It is related with the kit used for the detecting method and this method of having used the polymorphism of two or more genes which relate to the restenosis after a coronary artery plasty in detail. This invention can be used as risk diagnosis of the restenosis after a coronary artery plasty.

[0002]

[Description of the Prior Art]

Although the coronary artery plasty is widely performed as a therapy of a coronary artery disease, The restenosis is a big problem (McBride.). W, Lange RA, and Hillis. LD. Restenosis after successful coronary angioplasty. Pathophysiology and prevention. N Engl J Med 1998;318:1734-7. Although the frequency of the restenosis decreased by use of the stent in a coronary artery, Still. 10-20% of restenosis is accepted (Serruys.). PW, de Jaegere P, and Kiemeneij. F and et al. A comparison. of balloon-expandable-stent. implantation with balloon. angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. N Engl J Med 1994;331:489-95. Although it has been reported that many clinical findings and angiography views on hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, unstable angina, an advanced coronary stenosis, a long strangulation

lesion, etc. make the risk of the after [a coronary artery plasty] restenosis increase 0 [Hirshfeld JW Jr and] Schwartz JS and Jugo R, et al. Restenosis after. coronary angioplasty: a multivariate statistical. model to relate lesion. and procedure variables. to restenosis. The M-HEART. Investigators. J Am. Coll Cardiol 1991;18:647-56.; Weintraub WS, Kosinski AS, Brown CL 3rd, and King SB 3rd. Can restenosis after. coronary angioplasty be predicted from clinical variables? J Am Coll Cardiol 1993;21:6-14.; Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, and et al. Influence of diabetes mellitus. on early and late outcome. after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation 1995;91:979-89.; Violaris AG and Melkert. R and Serruys PW. Long-term. luminal renarrowing. after successful elective. coronary angioplasty of total occlusions. A quantitative angiographic analysis. Circulation 1995;91:2140-50., The molecule mechanism of the restenosis is still unknown. From research by human intravascular ultrasound. By a balloon extension way, chronic remodeling (vasoconstriction) is main mechanisms (et al. Arterial remodeling after Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD). coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. Circulation 1996;94:35-43., It was reported by the restenosis in the stent that the thickening of new intima is the most important mechanism (et al. Patterns and mechanisms Hoffmann R, Mintz GS, Dussallant GR). of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. Circulation 1996;94:1247-54. One method for preventing the after [a coronary artery plasty] restenosis is identifying a restenosis susceptibility gene. Former. By genome epidemiological research. Angiotensin converting enzyme 0 [Amant C and] Bauters C and Bodart J-C, et al. D allele of the angiotensin I-converting. enzyme is a major risk. factor for restenosis. after coronary stenting. Circulation 1997;96:56-60.; Ribichini F and Steffenino. G, Dellavalle A, and et. al. Plasma activity. and insertion/deletion. polymorphism of angiotensin. I-converting enzyme: a major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis. Circulation 1998;97:147-154., Angiotensinogen 0 [Volzke H and] Hertwig S and Rettig R, Motz W. The angiotensinogen. gene 235T variant is. associated with an increased. risk of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clin Sci 2000;99:19-25., Apolipoprotein E (van Bockxmeer.) FM, Mamotte CDS, and Gibbons. FR and Taylor RR. Apolipoprotein epsilon4 homozygosity-a determinant of restenosis after coronary angioplasty. Atherosclerosis 1994;110:195-202., Blood platelet sugar protein IIIa (Walter.) DH, Schachinger V, and Elsner. M, Dimmeler S, and Zeiher. AM. Platelet glycoprotein IIIa polymorphisms and risk of coronary stent thrombosis. Lancet 1997;350:1217-1219., SUTOROMERA Isin 1 (Humphries.) S, Bauters C, and Meirhaeghe. A, Luong L, and Bertrand. M and Amouyel P. The 5A6A. polymorphism in the. promoter. of the stromelysin-1. (MMP3) Although relation with gene polymorphism, such as as a risk factor for restenosis. Eur Heart J 2002;23:721-725., the balloon extension postoperative restenosis, or the restenosis in the stent is reported, The restenosis susceptibility gene is not yet identified fully.

[0003]

[Problem(s) to be Solved by the Invention]

As mentioned above, related analysis of much gene polymorphism and the after [a coronary artery plasty] restenosis has been conducted until now. However, the view fixed about the meaning is not acquired about many researches. The main reason

originates in that an object population size is not enough and not only gene polymorphism but environmental factors differing among races in many researches. Even if relation with the restenosis is accepted, in the analysis in a large-scale group, a thing with low relative risk (odds ratio) will be common.

This invention is made in view of the above background, and the purpose is to provide a means to diagnose the hereditary risk of the after [a coronary artery plasty] restenosis with high precognition probability with high degree of accuracy.

[0004]

[Means for Solving the Problem]

In order that this invention persons might attain the above purpose, 71 genes use several kinds of public databases and relation with coronary angiography, a coronary spasm, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, etc. is presumed to be were extracted, and relation with metergasia of a gene chose 112 polymorphism focusing on what etc. is expected. Then, related analysis with myocardial infarction is conducted about 445 myocardial infarction and 464 contrast about this 71 gene 112 polymorphism, By a male, 19 pieces, They are 18 single nucleotide polymorphism (SNP:single.) at a woman. Although it found out that nucleotide polymorphism was connected with the onset of myocardial infarction (et al. Genetic risk diagnosis Yamada Y, Izawa H, Ichihara S) system for myocardial. infarction developed by a large acale association study of 112 gene polymorphisms in 5061 individuals(inch press)., In those polymorphism groups, a candidate gene of after [a coronary artery plasty] restenosis was also contained. Then, large-scale related analysis was conducted about relation of these SNP(s) and after [a coronary artery plasty] restenosis. As a result, it succeeded in identifying seven SNP(s) relevant to after [a coronary artery plasty] restenosis by ten pieces and a woman by a male. By analyzing combining such polymorphism, by stepwise forward selection method of multiple factor logistic regression analysis. In balloon extension postoperative restenosis, 15.09 was presented by a male and it presented 44.54 by a woman, and 6.64 was presented by a male, the maximum odds ratio of after [a coronary artery plasty] restenosis presented 117.83 by a woman at restenosis in the stent, and the greatest odds ratio in related analysis reported in the past was shown. When using combining a result of having chosen two or more SNP(s) out of these SNP(s), and having analyzed each SNP from this result, knowledge that risk diagnosis of after [a coronary artery plasty] restenosis whose precognition probability it is reliable and is high can be performed was acquired. This invention is based on the above knowledge and provides the next composition.

[1] How to detect genotype of a nucleic acid sample including the following processes (a),

(a) A process of analyzing two or more polymorphism in a nucleic acid sample chosen from a group who consists of the following (1) - (6),

- (1) Polymorphism of the 3932nd place of a base number of an apolipoprotein E gene,
- (2) Polymorphism of the 1648th place of a base number of a glycoprotein Ia gene,
- (3) Base number-863 place polymorphism of a tumor necrosis factor alpha gene,
- (4) Polymorphism of the 825th place of G-protein beta3 subunit gene,
- (5) base number-482 place polymorphism of an apolipoprotein C-III gene -- and
- (6) Base number-6 place polymorphism of an angiotensinogen gene.

[2] How to detect genotype of a nucleic acid sample including the following processes (b),

- (b) A process of analyzing two or more polymorphism in a nucleic acid sample chosen from a group who consists of the following (7) - (11),
 - (7) Polymorphism of the 1186th place of a base number of thrombospondin 4 gene,
 - (8) Base number-863 place polymorphism of a tumor necrosis factor alpha gene,
 - (9) Polymorphism of the 2136th place of a base number of a thrombomodulin gene,
 - (10) polymorphism of the 5713rd place of a base number of a thrombopoietin gene -- and
 - (11) Polymorphism of the 994th place of a base number of a platelet activating factor acetyl hydrolase gene.
- [3] How to detect genotype of a nucleic acid sample including the following processes (c),
 - (c) A process of analyzing two or more polymorphism in a nucleic acid sample chosen from a group who consists of the following (12) - (17),
 - (12) Polymorphism of the 561st place of a base number of E-selectin gene,
 - (13) Polymorphism of the 2445th place of a base number of fatty acid binding protein 2 gene,
 - (14) Polymorphism of the 1018th place of a base number of a glycoprotein Ibalpha gene,
 - (15) Base number-668 place polymorphism of plasminogen activator inhibitor 1 gene,
 - (16) polymorphism of the 584th place of a base number of a parao KISONAZE gene -- and
 - (17) Polymorphism of the 3932nd place of a base number of an apolipoprotein E gene.
- [4] How to detect genotype of a nucleic acid sample including the following processes (d),
 - (d) A process of analyzing two or more polymorphism in a nucleic acid sample chosen from a group who consists of the following (18) - (22),
 - (18) Base number-668 place polymorphism of plasminogen activator inhibitor 1 gene,
 - (19) Base number-482 place polymorphism of an apolipoprotein C-III gene,
 - (20) Polymorphism of the 584th place of a base number of a parao KISONAZE gene,
 - (21) polymorphism of the 1018th place of a base number of a glycoprotein Ibalpha gene -- and
 - (22) Polymorphism of the 3932nd place of a base number of an apolipoprotein E gene.
- [5] A risk diagnosing method of after [a coronary artery plasty] restenosis containing process (i) - (iii) of the following,
 - (i) A process of analyzing two or more polymorphism in a nucleic acid sample chosen from a group who consists of the following (1) - (6),
 - (1) Polymorphism of the 3932nd place of a base number of an apolipoprotein E gene,
 - (2) Polymorphism of the 1648th place of a base number of a glycoprotein Ia gene,
 - (3) Base number-863 place polymorphism of a tumor necrosis factor alpha gene,
 - (4) Polymorphism of the 825th place of G-protein beta3 subunit gene,
 - (5) base number-482 place polymorphism of an apolipoprotein C-III gene -- and
 - (6) Base number-6 place polymorphism of an angiotensinogen gene.
 - (ii) a process of determining genotype of a nucleic acid sample from polymorphism information acquired by said process -- and
 - (iii) A process of asking for a hereditary risk of after [a coronary artery plasty] restenosis from determined genotype.
- [6] A risk diagnosing method of after [a coronary artery plasty] restenosis containing process (iv) - (vi) of the following,
 - (iv) A process of analyzing two or more polymorphism in a nucleic acid sample chosen

from a group who consists of the following (7) - (11),

- (7) Polymorphism of the 1186th place of a base number of thrombospondin 4 gene,
- (8) Base number-863 place polymorphism of a tumor necrosis factor alpha gene,
- (9) Polymorphism of the 2136th place of a base number of a thrombomodulin gene,
- (10) polymorphism of the 5713rd place of a base number of a thrombopoietin gene -- and
- (11) Polymorphism of the 994th place of a base number of a platelet activating factor acetyl hydrolase gene.

(v) a process of determining genotype of a nucleic acid sample from polymorphism information acquired by said process -- and

(vi) A process of asking for a hereditary risk of after [a coronary artery plasty] restenosis from determined genotype.

[7] A risk diagnosing method of after [a coronary artery plasty] restenosis containing process (vii) - (ix) of the following,

(vii) A process of analyzing two or more polymorphism in a nucleic acid sample chosen from a group who consists of the following (12) - (17),

- (12) Polymorphism of the 561st place of a base number of E-selectin gene,
- (13) Polymorphism of the 2445th place of a base number of fatty acid binding protein 2 gene,

(14) Polymorphism of the 1018th place of a base number of a glycoprotein Ibalph gene,

(15) Base number-668 place polymorphism of plasminogen activator inhibitor 1 gene,

(16) polymorphism of the 584th place of a base number of a parao KISONAZE gene -- and

(17) Polymorphism of the 3932nd place of a base number of an apolipoprotein E gene,

(viii) a process of determining genotype of a nucleic acid sample from polymorphism information acquired by said process -- and

(ix) A process of asking for a hereditary risk of after [a coronary artery plasty] restenosis from determined genotype.

[8] A risk diagnosing method of after [a coronary artery plasty] restenosis containing process (x) - (xii) of the following,

(x) A process of analyzing two or more polymorphism in a nucleic acid sample chosen from a group who consists of the following (18) - (22),

(18) Base number-668 place polymorphism of plasminogen activator inhibitor 1 gene,

(19) Base number-482 place polymorphism of an apolipoprotein C-III gene,

(20) Polymorphism of the 584th place of a base number of a parao KISONAZE gene,

(21) polymorphism of the 1018th place of a base number of a glycoprotein Ibalph gene -- and

(22) Polymorphism of the 3932nd place of a base number of an apolipoprotein E gene,

(xi) a process of determining genotype of a nucleic acid sample from polymorphism information acquired by said process -- and

(xii) A process of asking for a hereditary risk of after [a coronary artery plasty] restenosis from determined genotype.

[9] A kit for genotype detection containing two or more nucleic acid chosen from a group who consists of the following (1) - (6),

(1) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 3932nd place of a base number of an apolipoprotein E gene,

- (2) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 1648th place of a base number of a glycoprotein Ia gene,
- (3) Nucleic acid for analyzing base number 863 place polymorphism of a tumor necrosis factor alpha gene,
- (4) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 825th place of G-protein beta3 subunit gene,
- (5) nucleic acid for analyzing base number 482 place polymorphism of an apolipoprotein C-III gene -- and
- (6) Nucleic acid for analyzing base number 6 place polymorphism of an angiotensinogen gene.

[10] A kit for genotype detection containing two or more nucleic acid chosen from a group who consists of the following (7) - (11),

- (7) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 1186th place of a base number of thrombospondin 4 gene,
- (8) Nucleic acid for analyzing base number 863 place polymorphism of a tumor necrosis factor alpha gene,
- (9) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 2136th place of a base number of a thrombomodulin gene,
- (10) nucleic acid for analyzing polymorphism of the 5713rd place of a base number of a thrombopoietin gene -- and
- (11) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 994th place of a base number of a platelet activating factor acetyl hydrolase gene.

[11] A kit for genotype detection containing two or more nucleic acid chosen from a group who consists of the following (12) - (17),

- (12) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 561st place of a base number of E-selectin gene,
- (13) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 2445th place of a base number of fatty acid binding protein 2 gene,
- (14) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 1018th place of a base number of a glycoprotein Ibalpha gene,
- (15) Nucleic acid for analyzing base number 668 place polymorphism of plasminogen activator inhibitor 1 gene,
- (16) nucleic acid for analyzing polymorphism of the 584th place of a base number of a parao KISONAZE gene -- and
- (17) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 3932nd place of a base number of an apolipoprotein E gene.

[12] A kit for genotype detection containing two or more nucleic acid chosen from a group who consists of the following (18) - (22),

- (18) Nucleic acid for analyzing base number 668 place polymorphism of plasminogen activator inhibitor 1 gene,
- (19) Nucleic acid for analyzing base number 482 place polymorphism of an apolipoprotein C-III gene,
- (20) nucleic acid for analyzing polymorphism of the 584th place of a base number of a parao KISONAZE gene, and nucleic acid for analyzing polymorphism of the 1018th place of a base number of a (21) glycoprotein Ibalpha gene -- and

(22) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 3932nd place of a base number of an apolipoprotein E gene.

[13] Fixed nucleic acid in which it comes to fix to an insoluble substrate two or more nucleic acid chosen from a group who consists of the following (1) - (7),

(1) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 3932nd place of a base number of an apolipoprotein E gene,

(2) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 1648th place of a base number of a glycoprotein Ia gene,

(3) Nucleic acid for analyzing base number-863 place polymorphism of a tumor necrosis factor alpha gene,

(4) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 825th place of G-protein beta3 subunit gene,

(5) nucleic acid for analyzing base number-482 place polymorphism of an apolipoprotein C-III gene -- and

(6) Nucleic acid for analyzing base number-6 place polymorphism of an angiotensinogen gene.

[14] Fixed nucleic acid in which it comes to fix to an insoluble substrate two or more nucleic acid chosen from a group who consists of the following (7) - (11),

(7) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 1186th place of a base number of thrombospondin 4 gene,

(8) Nucleic acid for analyzing base number-863 place polymorphism of a tumor necrosis factor alpha gene,

(9) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 2136th place of a base number of a thrombomodulin gene,

(10) nucleic acid for analyzing polymorphism of the 5713rd place of a base number of a thrombopoietin gene -- and

(11) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 994th place of a base number of a platelet activating factor acetyl hydrolase gene.

[15] Fixed nucleic acid in which it comes to fix to an insoluble substrate two or more nucleic acid chosen from a group who consists of the following (12) - (17),

(12) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 561st place of a base number of E-selectin gene,

(13) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 2445th place of a base number of fatty acid binding protein 2 gene,

(14) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 1018th place of a base number of a glycoprotein Ibalpha gene,

(15) Nucleic acid for analyzing base number-668 place polymorphism of plasminogen activator inhibitor 1 gene,

(16) nucleic acid for analyzing polymorphism of the 584th place of a base number of a parao KISONAZE gene -- and

(17) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 3932nd place of a base number of an apolipoprotein E gene.

[16] Fixed nucleic acid in which it comes to fix to an insoluble substrate two or more nucleic acid chosen from a group who consists of the following (18) - (22),

(18) Nucleic acid for analyzing base number-668 place polymorphism of plasminogen

activator inhibitor 1 gene,

(19) Nucleic acid for analyzing base number-482 place polymorphism of an apolipoprotein C-III gene,

(20) nucleic acid for analyzing polymorphism of the 584th place of a base number of a parao KISONAZE gene, and nucleic acid for analyzing polymorphism of the 1018th place of a base number of a (21) glycoprotein Ibalph gene -- and

(22) Nucleic acid for analyzing polymorphism of the 3932nd place of a base number of an apolipoprotein E gene.

[0005]

[Embodiment of the Invention]

The one mode includes the process of analyzing two or more polymorphism chosen from the group who consists of the following (1) - (6) about the way the 1st aspect of affairs of this invention detects the genotype of a nucleic acid sample. The process of analyzing two or more polymorphism chosen from the group who consists of the following (7) - (11) as other modes is included. furthermore -- as other modes -- the following (12) - (17) from -- the process of analyzing two or more polymorphism chosen from the becoming group is included furthermore -- as other modes -- the following (18) - (22) from -- the process of analyzing two or more polymorphism chosen from the becoming group is included It can ask for the hereditary risk of the after [a coronary artery plasty] restenosis by determining the genotype of a nucleic acid sample from the polymorphism information acquired as a result of the above process.

(1) Polymorphism of the 3932nd place of the base number of an apolipoprotein E (Apolipoprotein E) gene : 3932 T->C (henceforth "ApoE (3932 T->C) polymorphism")

(2) Polymorphism of the 1648th place of the base number of a glycoprotein Ia (Glycoprotein Ia) gene : 1648 A->G (henceforth "GPIa (1648 A->G) polymorphism")

(3) Base number-863 place polymorphism of a tumor necrosis factor alpha (Tumor necrosis factor-alpha) gene : -863 C->A (henceforth "TNFalpha (-863 C->A) polymorphism")

(4) Polymorphism of the 825th place of the base number of a G-protein beta3 subunit (G-protein beta 3 subunit) gene : 825 C->T (henceforth "G-protein beta3 (825 C->T) polymorphism")

(5) Base number-482 place polymorphism of an apolipoprotein C-III (Apolipoprotein C-III) gene : -482 C->T (henceforth "ApoC-III (-482 C->T) polymorphism")

(6) Base number-6 place polymorphism of an angiotensinogen (Angiotensinogen) gene : -6 G->A (henceforth "AGT (-6 G->A) polymorphism")

(7) Polymorphism of the 1186th place of the base number of thrombospondin 4 (Thrombospondin 4) gene : 1186 G->C (henceforth "TSP4 (1186 G->C) polymorphism")

(8) Base number-863 place polymorphism of a tumor necrosis factor alpha (Tumor necrosis factor-alpha) gene : -863 C->A (henceforth "TNFalpha (-863 C->A) polymorphism")

(9) Polymorphism of the 2136th place of the base number of a thrombomodulin (Thrombomodulin) gene : 2136 C->T (henceforth "TM (2136 C->T) polymorphism")

(10) Polymorphism of the 5713rd place of the base number of a thrombopoietin (Thotombopoietin) gene : 5713 A->G (henceforth "TPO (5713 A->G) polymorphism")

(11) Polymorphism of the 994th place of the base number of a platelet activating factor

acetyl hydrolase (Platelet-activating factor acetylhydrolase) gene : 994 G->T (henceforth "PAF-AH (994 G->T) polymorphism")

(12) Polymorphism of the 561st place of the base number of E-selectin (E-selectin) gene : 561 A->C (henceforth "E selectin (561 A->C) polymorphism")

(13) polymorphism [of the 2445th place of the base number of fatty acid binding protein 2 (Fatty acid-binding protein 2) gene]: -- 2445 G->A (henceforth "FABP2 polymorphism (2445 G->A)")

(14) Polymorphism of the 1018th place of the base number of a glycoprotein Ibalpha (Glycoprotein Ibalpha) gene : 1018 C->T (henceforth "GPIbalpha (1018 C->T) polymorphism")

(15) Base number-668 place polymorphism of plasminogen activator inhibitor 1 (Plasminogen activator inhibitor-1) gene : -668 / 4G ->5G (henceforth "PAI1 (-668/4G ->5G) polymorphism")

(16) Polymorphism of the 584th place of the base number of a parao KISONAZE (Paraoxonase) gene : 584 G->A (henceforth "PON (584 G->A) polymorphism")

(17) Polymorphism of the 3932nd place of the base number of an apolipoprotein E (Apolipoprotein E) gene : 3932 T->C (henceforth "ApoE (3932 T->C) polymorphism")

(18) Base number-668 place polymorphism of plasminogen activator inhibitor 1 (Plasminogen activator inhibitor-1) gene : -668 / 4G ->5G (henceforth "PAI1 (-668/4G ->5G) polymorphism")

(19) Base number-482 place polymorphism of an apolipoprotein C-III (Apolipoprotein C-III) gene : -482 C->T (henceforth "ApoC-III (-482 C->T) polymorphism")

(20) Polymorphism of the 584th place of the base number of a parao KISONAZE (Paraoxonase) gene : 584 G->A (henceforth "PON (584 G->A) polymorphism")

(21) Polymorphism of the 1018th place of the base number of a glycoprotein Ibalpha (Glycoprotein Ibalpha) gene : 1018 C->T (henceforth "GPIbalpha (1018 C->T) polymorphism")

(22) Polymorphism of the 3932nd place of the base number of an apolipoprotein E (Apolipoprotein E) gene : 3932 T->C (henceforth "ApoE (3932 T->C) polymorphism")
[0006]

Above, a notation like 3932 T->C means that, as for the front stirrup of an arrow, the polymorphism of the base number position concerned consists of two genotypes which are next bases. However, -668/4G ->5G mean the polymorphism which consists of genotype G (guanine) continues in the direction of 3', and four pieces exist in it from base number-668 place, and genotype existing [five].

[0007]

The base number in each gene is expressed on the basis of the publicly known arrangement registered into GenBank (NCBI) which is a public database. In addition, In the base sequence (Accession No. M10065 J03053 J03054:Human apolipoprotein E (epsilon-4 allele) gene, complete cds) of the array number 1. The 3932nd base is equivalent to the 3932 place base of an apolipoprotein E gene. Similarly in the base sequence (Accession No. X17033 M28249:Human mRNA for integrin alpha-2 subunit) of the array number 2. The 1648th base is equivalent to the 1648 place base of a glycoprotein Ia gene, In the base sequence (Accession No. L11698:Homo sapiens tumor necrosis factor alpha gene, promoter region) of the array number 3. The 197th base is

equivalent to -863 place base of a tumor necrosis factor alpha gene, In the base sequence (Accession No. M31328:Human guanine nucleotide-binding protein beta-3 subunit mRNA, complete cds) of the array number 4. The 831st base is equivalent to the 825 place base of G-protein beta3 subunit gene, In the base sequence (Accession No. X13367:Human DNA for apolipoprotein C-III 5'-flank) of the array number 5, the 936th base is equivalent to -482 place base of an apolipoprotein C-III gene, In the base sequence (Accession No. X15323:H.sapiens angiotensinogen gene 5'region and exon 1) of the array number 6, the 463rd base is equivalent to -6 place base of an angiotensinogen gene, In the base sequence (Accession No. Z19585:H.sapiens mRNA for thrombospondin-4) of the array number 7, the 1186th base is equivalent to the 1186 place base of thrombospondin 4 gene, In the base sequence (Accession No. D00210:Homo sapiens gene for thrombomodulin precursor, complete cds) of the array number 8. The 2136th base is equivalent to the 2136 place base of a thrombomodulin gene, In the base sequence (Accession No. L36051:Human thrombopoietin gene, complete cds) of the array number 9, the 5753rd base is equivalent to the 5713 place base of a thrombopoietin gene, In the base sequence (Accession No. U20157:Human platelet-activating factor acetylhydrolase mRNA, complete cds) of the array number 10. The 996th base is equivalent to the 994 place base of a platelet activating factor acetyl hydrolase gene, In the base sequence (Accession No. M24736:Human endothelial leukocyte adhesion molecule 1 (ELAM-1) mRNA, complete cds) of the array number 11. The 561st base is equivalent to the 561 place base of E-selectin gene, The base sequence (Accession.) of the array number 12 In No. M18079 J03465:Human, intestinal fattyacid binding protein gene, complete cds, and and an Alu repetitive element. The 2445th base is equivalent to the 2445 place base of fatty acid binding protein 2 gene, In the base sequence (Accession No. J02940:Human platelet glycoprotein Ib alpha chain mRNA, complete cds) of the array number 13. The 524th base is equivalent to the 1018 place base of a glycoprotein Ibalpha gene, In the base sequence (Accession No. X13323:Human gene for plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) 5'-flank and exon 1) of the array number 14. The 131st base is equivalent to -668 place base of plasminogen activator inhibitor 1 gene, In the base sequence (Accession No. M63012:H.sapiens serum paraoxonase (PON) mRNA, complete cds) of the array number 15, the 584th base is equivalent to the 584 place base of a parao KISONAZE gene.

[0008]

It is synonymous with investigating the base (base sequence) of the position in which it means ["analyzes polymorphism" in this invention] investigating what kind of genotype a nucleic acid sample has about the gene polymorphism of an analytical object, and polymorphism exists. Typically, if the analysis of ApoE (3932 T->C) polymorphism is taken for an example, The genotype of the apolipoprotein E in a nucleic acid sample CC (in both allele, a base is a homozygote of C the 3932nd place), It means investigating any in TC (a base is the heterozygote of the allele of T, and the allele of C the 3932nd place), and TT (in both allele, a base is a homozygote of T the 3932nd place) they are.

[0009]

It is the polymorphism accepted that it is especially effective to use for the judgment of the hereditary risk of the after [a coronary artery plasty] restenosis in the analysis for the Japanese man who received the balloon extension way as shown by the

below-mentioned example as for the polymorphism of above-mentioned (1) - (6).

Therefore, when employing a male (especially Japanese male) as a test subject for a balloon extension way as a coronary artery plasty, it is highly precise to make such polymorphism into an analytical object, and it enables high diagnosis of precognition probability.

It is the polymorphism which similarly was accepted that it is especially effective to use for the judgment of the hereditary risk of the after [a coronary artery plasty] restenosis in the analysis for the Japanese man who performed stent insertion as shown by the below-mentioned example as for the polymorphism of above-mentioned (7) - (11).

Therefore, when employing a male (especially Japanese male) as a test subject for stent insertion as a coronary artery plasty, it is highly precise to make such polymorphism into an analytical object, and it enables high diagnosis of precognition probability.

[0010]

It is the polymorphism which similarly was accepted that it is especially effective to use for the judgment of the hereditary risk of the after [a coronary artery plasty] restenosis in the analysis for the Japanese woman who received the balloon extension way as shown by the below-mentioned example as for the polymorphism of above-mentioned (12) - (17). Therefore, when employing a woman (especially Japanese woman) as a test subject for a balloon extension way as a coronary artery plasty, it is highly precise to make such polymorphism into an analytical object, and it enables high diagnosis of precognition probability.

It is the polymorphism which similarly was accepted that it is especially effective to use for the judgment of the hereditary risk of the after [a coronary artery plasty] restenosis in the analysis for the Japanese woman who performed stent insertion as shown by the below-mentioned example as for the polymorphism of above-mentioned (18) - (22).

Therefore, when employing a woman (especially Japanese woman) as a test subject for stent insertion as a coronary artery plasty, it is highly precise to make such polymorphism into an analytical object, and it enables high diagnosis of precognition probability.

[0011]

Here, in proportion to a number of polymorphism of increases analyzed in principle, the genotype of a nucleic acid sample is classified more finely, and the hereditary risk of the after [a coronary artery plasty] restenosis with still higher precognition probability can be diagnosed by this. It is preferred to analyze more polymorphism in the polymorphism of above-mentioned (1) - (6), and to detect genotype from this standpoint. Therefore, it is most preferred to analyze all the polymorphism of (1) - (6). When detecting genotype combining five or less polymorphism, it is preferred to choose preferentially the high polymorphism of the odds ratio shown in the below-mentioned example, and to use it. For example, if it uses combining five polymorphism, it is preferred that an odds ratio chooses (five polymorphism which is higher ranks, i.e., (1), (2), (3), (4), and (5)). Similarly, if it uses, for example combining four polymorphism, it is preferred to choose (1), (3), (4), and (5). Similarly, if it uses, for example combining three polymorphism, it is preferred to choose (1), (3), and (4).

[0012]

(7) When analyzing two or more polymorphism chosen from the polymorphism of (11),

it is most preferred similarly to analyze all these polymorphism, i.e., five polymorphism. When detecting genotype combining four or less polymorphism, it is preferred to choose preferentially the high polymorphism of the odds ratio shown in the below-mentioned example, and to use it. For example, if it uses combining four polymorphism, it is preferred that an odds ratio chooses (four polymorphism which is higher ranks, i.e., (7), (8), (9), and (10). Similarly, if it uses, for example combining three polymorphism, it is preferred to choose (7), (8), and (9). Similarly, if it uses, for example combining two polymorphism, it is preferred to choose (7) and (8).

[0013]

(12) When analyzing two or more polymorphism chosen from the polymorphism of (17), it is most preferred similarly to analyze all these polymorphism, i.e., six polymorphism. When detecting genotype combining five or less polymorphism, it is preferred to choose preferentially the high polymorphism of the odds ratio shown in the below-mentioned example, and to use it. For example, if it uses combining five polymorphism, it is preferred that an odds ratio chooses (five polymorphism which is higher ranks, i.e., (12), (13), (14), (15), and (16). Similarly, if it uses, for example combining four polymorphism, it is preferred to choose (12), (13), (14), and (15). Similarly, if it uses, for example combining three polymorphism, it is preferred to choose (12), (13), and (14).

[0014]

(18) When analyzing two or more polymorphism chosen from the polymorphism of (22), it is most preferred similarly to analyze all these polymorphism, i.e., five polymorphism. When detecting genotype combining four or less polymorphism, it is preferred to choose preferentially the high polymorphism of the odds ratio shown in the below-mentioned example, and to use it. For example, if it uses combining four polymorphism, it is preferred that an odds ratio chooses (four polymorphism which is higher ranks, i.e., (18), (19), (20), and (21). Similarly, if it uses, for example combining three polymorphism, it is preferred to choose (18), (19), and (20). Similarly, if it uses, for example combining two polymorphism, it is preferred to choose (18) and (19).

[0015]

The method in particular of analyzing each gene polymorphism is not limited, and uses allele specific primers (and probe), for example, The method of analyzing the amplification by the PCR method, and the polymorphism of amplification products by fluorescence or luminescence, PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism: restriction enzyme fragment length polymorphism) using the PCR (polymerase chain reaction) method -- law. PCR-SSCP (single strand.) conformation polymorphism: single-stranded higher-order structure polymorphism -- law (Orita, M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A., 86, 2766-2770 (1989), etc.). PCR-SSO (specific sequence oligonucleotide: specific sequence oligonucleotide) -- law. The PCR-SSO method and a dot hybridization method. A combined ASO (allele specific oligonucleotide: allele specific oligonucleotide) hybridization method (Saiki, Nature, 324, 163-166 (1986), etc.), or the TaqMan-PCR method (Livak, KJ, Genet Anal, and 14, 143 (1999).) Morris, T. et al., J. Clin. Microbiol., 34, 2933 (1996), The Invader method (Lyamichev V et al., Nat Biotechnol, 17, 292 (1999)), The MALDI-TOF/MS (matrix) method using the primer elongating method (Haff LA, Smirnov IP, Genome Res 7, 378 (1997)), The RCA (rolling cycle amplification) method (Lizardi PM et al., Nat Genet

19,225 (1998)), A DNA chip or a method using a microarray (Wang DG et al., Science 280-1077 (1998), etc.), Publicly known methods, such as the primer elongating method, a Southern blotting hybridization method, and a dot hybridization method (Southern, E., J. Mol. Biol. 98, 503-517 (1975)), are employable. It may analyze by carrying out the sequence of the polymorphism portion of an analytical object directly. Polymorphism analysis may be conducted combining these methods arbitrarily.

[0016]

When a nucleic acid sample is little, it is preferred to analyze by the method (for example, the PCR-RFLP method) which used the PCR method from the field of detection sensitivity thru/or accuracy. After amplifying a nucleic acid sample beforehand by gene amplification methods, such as a method adapting the PCR method or the PCR method (amplification of the partial area of a nucleic acid sample is included), one analyzing method of the above is also applicable.

On the other hand, in analyzing many nucleic acid samples, the allyl specific PCR method, An allyl specific hybridization method, the TaqMan-PCR method, The Invader method, the MALDI-TOF/MS (matrix) method using the primer elongating method, Especially the thing for which analyzing methods which can analyze many samples comparatively for a short time, such as a method using the RCA (rolling cycle amplification) method, a DNA chip, or a microarray, are used is preferred.

[0017]

In the above method, nucleic acid (in this invention, it is also called "the nucleic acid for polymorphism analysis") according to an all directions method, such as a primer and a probe, is used. As an example of the nucleic acid for polymorphism analysis, the nucleic acid which has complementary arrangement can be mentioned to the certain area (partial DNA region) which contains the polymorphic area concerned in the gene containing the polymorphism of an analytical object. In the gene containing the polymorphism of an analytical object, it has complementary arrangement in the certain area (partial DNA region) containing the polymorphic area concerned, and the nucleic acid (primer) designed amplify specifically the DNA fragment containing the polymorphism portion concerned can be mentioned. As such nucleic acid, when the polymorphism of the 3932nd place of an apolipoprotein E gene is an analytical object, for example, The nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of the apolipoprotein E gene whose base of the 3932nd place is T (thymine) which contains a base the 3932nd place, Or the nucleic acid in which the base of the 3932nd place has arrangement complementary to the partial DNA region of the apolipoprotein E gene which is C (cytosine) which contains a base the 3932nd place corresponds.

[0018]

As other examples of the nucleic acid for polymorphism analysis, only when the polymorphic areas of an analytical object are one of genotypes, the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region containing the polymorphic area concerned can be mentioned. It is the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region containing the polymorphic area of an analytical object, As opposed to the partial DNA region where a polymorphic area contains the polymorphic area concerned of the antisense strand which are one of genotypes. The nucleic acid set

which consists of a sense primer hybridized specifically and an antisense primer specifically hybridized to the partial area of a sense strand can be illustrated. As such a nucleic acid set, when the polymorphism of the 3932nd place of an apolipoprotein E gene is an analytical object, It is the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of an apolipoprotein E gene which contains a base the 3932nd place, The partial DNA region where a base contains a base the 3932nd place in the antisense strand of the apolipoprotein E gene which is T (thymine) the 3932nd place, The nucleic acid set which consists of a sense primer which is boiled, and it receives and is hybridized specifically, and an antisense primer specifically hybridized to the partial area of a sense strand, Or the partial DNA region where a base contains a base the 3932nd place in the antisense strand of the apolipoprotein E gene which is C (cytosine) the 3932nd place, The nucleic acid set which consists of a sense primer which is boiled, and it receives and is hybridized specifically, and an antisense primer specifically hybridized to the partial area of a sense strand corresponds. the length of the partial DNA region amplified is suitably set up in the range suitable for the detection here -- for example, 50bp - they are 80bp - 150bp preferably 200 bp. What has the following arrangement as a nucleic acid primer for ApoE (3932 T->C) polymorphism analysis more concrete, for example can be illustrated. The underline part of the following arrangement expresses the portion corresponding to polymorphism. It means that N under arrangement is either A, T, C and G.

Antisense primer

GGACATGGAGGACGTNCG: -- the array number 16 -- or

CGGACATGGAGGACGTNTG: Array number 17

Sense primer

CGCGGTACTGCACCAGGC: Array number 18

[0019]

Similarly, what has the following arrangement as a nucleic acid primer for GPIa (1648 A->G) polymorphism analysis can be illustrated.

Sense primer

GAGTCTACCTGTTTACTATCAANAA: -- the array number 19 -- or

GAGTCTACCTGTTTACTATCAANGA: Array number 20

Antisense primer

ACCAGTACTAAAGCAAATTAACT: Array number 21

[0020]

Similarly, what has the following arrangement as a nucleic acid primer for TNFalpha (-863 C->A) polymorphism analysis can be illustrated.

Antisense primer

GGCCCTGTCTTCGTTAANGG: -- the array number 22 -- or

ATGGCCCTGTCTTCGTTAANTG: Array number 23

Sense primer

CCAGGGCTATGGAAGTCGAGTATC: Array number 24

[0021]

Similarly, what has the following arrangement as a nucleic acid primer for G-protein beta3 (825 C->T) polymorphism analysis can be illustrated.

Sense primer

TCTGCGGCATCACGTNCG: -- the array number 25 -- or

TCTGCGGCATCACGTNTG: Array number 26

Antisense primer

GAATAGTAGGCGGCCACTGA: Array number 27

[0022]

Similarly, what has the following arrangement as a nucleic acid primer for ApoC-III (-482 C->T) polymorphism analysis can be illustrated.

Sense primer

CGGAGCCACTGATGCNCG: -- the array number 28 -- or

CGGAGCCACTGATGCNTG: Array number 29

Antisense primer

TGTTTGGAGTAAAGGCACAGAA: Array number 30

[0023]

Similarly, what has the following arrangement as a nucleic acid primer for AGT (-6 G->A) polymorphism analysis can be illustrated.

Antisense primer

CGGCAGCTTCTTCCCNCG: -- the array number 31 -- or

CGGCAGCTTCTTCCCNTG: Array number 32

Sense primer

CCACCCCTCAGCTATAAATAGG: Array number 33

[0024]

Similarly, what has the following arrangement as a nucleic acid primer for TSP4 (1186 G->C) polymorphism analysis can be illustrated.

Sense primer

CGAGTTGGGAACGCACNCT: -- the array number 34 -- or

CGAGTTGGGAACGCACNGT: Array number 35

Antisense primer

GGTCTGCACTGACATTGATGAG: Array number 36

[0025]

Similarly, what has the following arrangement as a nucleic acid primer for TM (2136 C->T) polymorphism analysis can be illustrated.

Sense primer

CCCGACTCGGCCCTTNCC: -- the array number 37 -- or

CCCGACTCGGCCCTTNTC: Array number 38

Antisense primer

GTCACAGTCGGTGCCAATGT: Array number 39

[0026]

Similarly, what has the following arrangement as a nucleic acid primer for TPO (5713 A->G) polymorphism analysis can be illustrated.

Sense primer

CCGACATCAGCATTGTCTNAT: -- the array number 40 -- or

CCGACATCAGCATTGTCTNGT: Array number 41

Antisense primer

CTGCAGGGAAGGGAGCTGT: Array number 42

[0027]

Similarly, what has the following arrangement as a nucleic acid primer for PAF-AH (994 G->T) polymorphism analysis can be illustrated.

Sense primer

TTCTTTTGGTGGAGCAACNGT: -- the array number 43 -- or

ATTCTTTTGGTGGAGCAACNTT: Array number 44

Antisense primer

TCTTACCTGAATCTCTGATCTTCA: Array number 45

[0028]

Similarly, what has the following arrangement as a nucleic acid primer for E selectin (561 A->C) polymorphism analysis can be illustrated.

Antisense primer

ACATTCACCGTGGCCANTG: -- the array number 46 -- or

CATTCACCGTGGCCANGG: Array number 47

Sense primer

AGCTGCCTGTACCAATACATCC: Array number 48

[0029]

Similarly, it is FABP2. What has the following arrangement as a nucleic acid primer for polymorphism (2445 G->A) analysis can be illustrated.

Sense primer

TCACAGTCAAAGAATCAAGNGC: -- the array number 49 -- or

ATTCACAGTCAAAGAATCAAGNAC: Array number 50

Antisense primer

CAAAAACAACCTTCAATGTTTCGA: Array number 51

[0030]

Similarly, what has the following arrangement as a nucleic acid primer for GPIbalph (1018 C->T) polymorphism analysis can be illustrated.

Sense primer

CCCAGGGCTCCTGNCG: -- the array number 52 -- or

CCCCAGGGCTCCTGNTG: Array number 53

Antisense primer

TGAGCTTCTCCAGCTTGGGTG: Array number 54

[0031]

Similarly, what has the following arrangement as a nucleic acid primer for PAI1 (-668/4G ->5G) polymorphism analysis can be illustrated.

Sense primer

GGCACAGAGAGAGTCTGGACACG: Array number 55

Antisense primer

GGCCGCCTCCGATGATACA: Array number 56

[0032]

Similarly, what has the following arrangement as a nucleic acid primer for PON (584 G->A) polymorphism analysis can be illustrated.

Sense primer

ACCCAAATACATCTCCCAGGANCG: -- the array number 57 -- or

AACCCAAATACATCTCCCAGGNCT: Array number 58

Antisense primer

GAATGATATTGTTGCTGTGGGAC: Array number 59

[0033]

On the other hand, the following can be mentioned as an example of a probe.

As the probe for ApoC-III (-482 C->T) polymorphism analysis

AGCCACTGATGCNCGGTCT: -- the array number 60 -- or

AGCCACTGATGCNTGGTCT: Array number 61.

[0034]

As the probe for E selectin (561 A->C) polymorphism analysis

CACCGTGGCCANTGCAGGAT: -- the array number 62 -- or

CACCGTGGCCANGGCAGGAT: Array number 63.

[0035]

FABP2 As the probe for polymorphism (2445 G->A) analysis

GAATCAAGNGCTTTTCGAAACATT: -- the array number 64 -- or

GAATCAAGNACTTTTCGAAACATT: Array number 65.

[0036]

As the probe for PAI1 (-668/4G ->5G) polymorphism analysis

TGGACACGTGGGGGAGTCAG: -- the array number 66 -- or

TGGACACGTGGGGGAGTCAGC: Array number 67.

[0037]

In the limit where the amplification reaction of the purpose can be performed convenient if the above nucleic acid primer and a nucleic acid probe are mere examples and it is a nucleic acid primer, As long as it is an another side nucleic acid probe, change may be given to some base sequences in the limit where the hybridization reaction of the purpose can be performed convenient. In "a part of changes" here, a part of base means deletion and being replaced, inserted and/or added. the number of bases concerning change -- for example -- 1-7 pieces are 1-3 pieces still more preferably 1-5 pieces preferably. Such change is performed in portions other than the base corresponding to a polymorphic area in principle. However, when the polymorphism of an analytical object is PAI1 (-668/4G ->5G) polymorphism, it is also possible to use the nucleic acid produced by changing a part of base corresponding to a polymorphic area as a primer or a probe.

[0038]

According to an analyzing method, a DNA fragment or a RNA fragment is suitably used for the nucleic acid for polymorphism analysis (a probe, a primer). The base length of the nucleic acid for polymorphism analysis should just be length by which each function is exhibited, and is about 15-30 bp still more preferably about 15-40 bp preferably about 10-50 bp as an example of the base length in the case of being used as a primer.

When used as a primer, as long as it can hybridize specifically for amplification and the target DNA fragment can be amplified, there may be some mismatches to the arrangement used as a mold. Similarly, the case of a probe may have some mismatches to the arrangement for detection, as long as arrangement for detection and specific hybridization can be performed. as the grade of a mismatch -- 1- 1-5 pieces are 1-3 pieces still more preferably preferably partly.

The nucleic acid for polymorphism analysis (a primer, a probe) is compoundable by publicly known methods, such as the phosphodiester method. About the design of the

nucleic acid for polymorphism analysis, composition, etc., a compendium (for example, Molecular Cloning, Third Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York) can be referred to.

[0039]

The sign of the nucleic acid for polymorphism analysis in this invention can be beforehand carried out with a marker. By using such labeling nucleic acid, polymorphism is analyzable by making the amount of signs of amplification products into an index, for example. If the sign of two kinds of primers designed amplify specifically the partial DNA region in the gene of each genotype which constitutes polymorphism, respectively is carried out with a mutually different marker, the genotype of a nucleic acid sample can be distinguished with the marker and the amount of signs which are detected from amplification products. As an example of the detecting method using such a labeling primer, The sign of two kinds of nucleic acid primers (allyl specific sense primer) hybridized specifically, respectively is carried out to the sense strand of each genotype which constitutes polymorphism in a fluorescein isothiocyanate and the Texas red, respectively, The method of measuring the amount of signs of each fluorescent substance in the amplification products obtained by amplifying the partial DNA region which contains a polymorphic area using these labeling primer and the antisense primer specifically hybridized to an antisense strand, and detecting polymorphism can be mentioned. If the sign of the antisense primer here is carried out with biotin, amplification products are separable using the specific combination with biotin and avidin.

[0040]

As a marker used for the sign of the nucleic acid for polymorphism analysis, radioisotope, such as ^{32}P , A fluorescein isothiocyanate, tetramethylrhodamine isothiocyanate, A five prime end sign method can illustrate fluorescent substances, such as the Texas red, and using alkaline phosphatase and T4 polynucleotide kinase as the sign method, T4 A three-dash terminal sign method using DNA polymerase or a Klenow fragment, Nick translation, the random primer method (Molecular Cloning, Third Edition, Chapter 9, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York), etc. can be illustrated.

[0041]

The above nucleic acid for polymorphism analysis can also be used in the state where it fixed in the insoluble substrate. If the insoluble substrate used for immobilization is processed chip shape, in the shape of a bead, etc., polymorphism can be analyzed simpler using these fixed nucleic acid.

[0042]

A nucleic acid sample can be prepared using a publicly known extraction method and a refining method from a test subject's blood, skin cells, a mucosal cell, hair, etc. If the gene of a polymorphism analytical object is included, the genomic DNA of arbitrary length can be used as a nucleic acid sample. Not all the genes of an analytical object necessarily need to use the nucleic acid sample which exists on the nucleic acid of 1. That is, as a nucleic acid sample of this invention, although the gene of that to which all the genes of an analytical object exist on the nucleic acid of 1, and an analytical object divides and exists on two or more nucleic acid, all can be used. Even if the gene of an

analytical object is not a sound condition (namely, state where the overall length of a gene exists), in a nucleic acid sample, as long as the polymorphic area analyzed at least exists, it may be in a fragmentary and partial state.

[0043]

The analysis of each gene polymorphism performs simultaneously every gene polymorphism, plurality, or all. As a case of the former, the nucleic acid sample obtained, for example from the test subject is poured distributively according to the number of the polymorphism of an analytical object, and each polymorphism is analyzed individually. As a case of the latter, a DNA chip or a microarray can perform, for example. Only a thing [that all the operations of an analyzing process are performed simultaneously] here is not meant, but also when a part of operations (for example, nucleic acid amplification operation, hybridization of a probe, or detection) are performed simultaneously, it contains.

[0044]

The polymorphism of each gene is also analyzable using mRNA which is a transcript of the gene of an analytical object. For example, mRNA of the gene which is an analytical object is extracted from a test subject's blood, urine, etc., A Northern blot technique after refining (Molecular Cloning, Third Edition, 7.42, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York), Dot blotting (Molecular Cloning, Third Edition, 7.46, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York), A RT-PCR assay (Molecular Cloning, Third Edition, 8.46, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York), By performing the method using a DNA chip (DNA array), etc., polymorphism analysis can be conducted by making mRNA into the charge of a start material.

[0045]

About the thing accompanied by change of amino acid, polymorphism analysis can also be conducted using the gene expression product of an analytical object in the above-mentioned polymorphism. In this case, as long as the amino acid corresponding to a polymorphic area is included, even if it is partial protein and partial peptide, it can use as a sample for analysis.

[0046]

As a method of analyzing using such a gene expression product, the method of conducting the direct method of analysis of the amino acid of a polymorphic area or the method of analyzing immunologically using change of a spacial configuration is mentioned. As the former, a well-known amino acid sequence analysis method (method using an Edman method) can be used. . As the latter, used the monoclonal antibody or polyclonal antibody which has specific avidity for the gene expression product which has one which constitutes polymorphism of genotypes. The ELISA method (enzyme joint immune adsorption assay), radioimmunoassay, an immunoprecipitation method, ***** , etc. can be used.

[0047]

The polymorphism information acquired by performing the detecting method of this invention explained above is applicable to diagnosis of the hereditary risk of the after [a coronary artery plasty] restenosis. That is, this invention also provides the risk diagnosing method of the after [a coronary artery plasty] restenosis including the process of asking for a hereditary risk from the genotype of the process of determining

the genotype of a nucleic acid sample from the polymorphism information acquired by the above detecting method, and the determined nucleic acid sample. The determination of genotype here is determining typically whether both the allele of a nucleic acid sample has which genotype about the polymorphism for detection, respectively. If the case where ApoE (3932 T->C) polymorphism is a candidate for detection is taken for an example, The genotype of the apolipoprotein E in a nucleic acid sample typically TT (in both allele, a base is a homozygote of T the 3932nd place), It is determining any in CT (a base's is the heterozygote of the allele of T, and the allele of C the 3932nd place), and CC (in both allele, a base's is a homozygote of C the 3932nd place) their are.

[0048]

If the result obtained in the below-mentioned example is taken into consideration, in order to enable diagnosis of the hereditary risk of the after [a coronary artery plasty] restenosis with high high degree of accuracy and precognition probability, For example, if it is ApoE (3932 T->C) polymorphism, it will be determined whether the genotype of a nucleic acid sample is either CC or TC or it is TT. Similarly. [whether it is GG or if it is GPIa (1648 A->G) polymorphism, they are either AG or AA, and] . [whether if it is TNFalpha (-863 C->A) polymorphism, they are either AA or CA, and] Or. [whether it is TT, if it is CC or is G-protein beta3 (825 C->T) polymorphism, and] Or. [whether if it is either CT or CC or is ApoC-III (-482 C->T) polymorphism, they are either TT or CT, and] Or. [whether it is CC or TT or they are either CT or CC, and] . [whether if it is AGT (-6 G->A) polymorphism, they are either AA or GA and] Or. [whether if it is GG or is TSP4 (1186 G->C) polymorphism, they are either CC or GC, and] Or. [whether if it is GG or is TM (2136 C->T) polymorphism, they are either TT or CT, and] Or. [whether it is GG, if it is CC or is TPO (5713 A->G) polymorphism, and] Or. [whether they are either CC or AC or it is AA, if it is either TT or GT if it is either AG or AA or is PAF-AH (994 G->T) polymorphism, or it is GG or it is E selectin (561 A->C) polymorphism, and] FABP2 (whether if it is 2445 G->A, they are either AA or GA.) Or. [whether if it is GG or is GPIbalpha (1018 C->T) polymorphism, they are either TT or CT, and] Or it is determined whether to be either 5G/5G or 4G/5G, to be 4G/4G, if it is CC or is PAI1 (-668/4G ->5G) polymorphism, or be either AA or GA and GG, if it is PON (584 G->A) polymorphism.

[0049]

By diagnosing the hereditary risk of the after [a coronary artery plasty] restenosis, the grade (the ease of producing) of a possibility of producing the restenosis after a coronary artery plasty is predicted. That is, the diagnosing method of this invention can estimate a risk of producing the restenosis after a coronary artery plasty. Since selection of a suitable cure is enabled a priori, it is very significant on clinical that such evaluation can be performed.

[0050]

The restenosis incidence rate after a coronary artery plasty can be reduced using the genetic information relevant to generating of the restenosis obtained by this invention. For example, if the gene which has the low genotype of an onset risk about the polymorphism concerned is introduced in the living body when the polymorphism of an analytical object is the genotype which raises the generating risk of the restenosis, as a

result of enforcing the diagnosing method of this invention, It is expectable that the generating risk of the restenosis decreases by the gene expression concerned. The antisense strand to mRNA of a gene which has genotype with a high restenosis generating risk is introduced, and the same effect is expected also by controlling the manifestation of the mRNA concerned.

[0051]

A method by which the introduction to living bodies, such as such a gene, used the plasmid for transgenics, or the viral vector, for example, Erection ROPO ration (Potter, H. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 81, 7161-7165 (1984)), An ultrasonic microbubble (Lawrie, A., et al. Gene Therapy 7, and 2023-2027 (2000)), A RIPOFE cushion (Felgner, P.L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 84-7413-7417 (1984)), It can carry out by methods, such as a microinjection (Graessmann, M. & Graessmann, A., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 73,366-370 (1976)). Introduction of the gene using these methods, etc. can be performed directly (the in vivo method) or indirectly (the ex vivo method) to a living body.

Simultaneously with a coronary artery plasty, the above transgenics can also be performed after coronary artery formation using instruments, such as stent (the thing etc. which were made to hold to the plasmid for transgenics or a viral vector may be coated) which coated the gene etc. beforehand.

[0052]

The 2nd aspect of affairs of this invention provides the kit (the kit for genotype detection, or the kit for after [a coronary artery plasty] restenosis diagnosis) used for the detecting method or diagnosing method of this invention mentioned above. The nucleic acid (nucleic acid for polymorphism analysis) for analyzing two or more polymorphism chosen from the group who consists of polymorphism of above-mentioned (1) - (6) is contained in this kit. A kit is built including the nucleic acid (nucleic acid for polymorphism analysis) for analyzing two or more polymorphism chosen from the group who consists of polymorphism of above-mentioned (7) - (11) as other modes. A kit is built including the nucleic acid (nucleic acid for polymorphism analysis) for analyzing two or more polymorphism chosen from the group who consists of polymorphism of above-mentioned (12) - (17) as other modes. A kit is built including the nucleic acid (nucleic acid for polymorphism analysis) for analyzing two or more polymorphism chosen from the group who consists of polymorphism of above-mentioned (18) - (22) as other modes.

In the analyzing methods (the method of using the PCR method using the allyl specific nucleic acid etc. which were mentioned above, the PCR-RFLP method, PCR-SSCP, the TaqMan-PCR method, the Invader method, etc.), with which, as for the nucleic acid for polymorphism analysis, it is applied, It is designed as the thing (primer) which can amplify specifically mRNA corresponding to the DNA region or it containing the polymorphism portion of an analytical object, or a specifically detectable thing (probe). The example of the kit with which below is provided in this invention is shown.

[0053]

The kit for genotype detection containing two or more nucleic acid chosen from the group who consists of the following (1) - (6),

(1) Nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of the

apolipoprotein E gene whose base is T the 3932nd place which contains a base the 3932nd place, or nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of the apolipoprotein E gene whose base is C the 3932nd place which contains a base the 3932nd place,

(2) Nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of the glycoprotein Ia gene whose base is A the 1648th place which contains a base the 1648th place, or nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of the glycoprotein Ia gene whose base is G the 1648th place which contains a base the 1648th place,

Nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region containing -863 place base of the tumor necrosis factor alpha gene whose (3)-863 place base is C, or nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region containing -863 place base of a tumor necrosis factor alpha gene whose base is A the 863rd [-] place,

(4) The nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of the G-protein beta3 subunit gene whose base is C the 825th place which contains a base the 825th place, Or nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of the G-protein beta3 subunit gene whose base is T the 825th place which contains a base the 825th place,

The nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region containing -482 place base of the apolipoprotein C-III gene whose (5)-482 place base is C, or the nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region containing -482 place base of the apolipoprotein C-III gene whose base is T the 482nd [-] place -- and

Nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region containing -6 place base of the angiotensinogen gene whose (6)-6 place base is G, or nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region containing -6 place base of an angiotensinogen gene whose base is A the 6th [-] place. Although two or more nucleic acid is chosen from the group who consists of (1) - (6) and the kit is constituted above, two or more of (1) - (6) are chosen arbitrarily, it may be considered as a group, two or more nucleic acid may be chosen from this group, and a kit may be constituted. For example, choose two or more nucleic acid from the group (nucleic acid set for analyzing the polymorphism of the 5th [top] place chosen in consideration of an odds ratio and P value in the below-mentioned example) who consists of (1) - (5), and constitute a kit, or. Two or more nucleic acid can be chosen and a kit can consist of groups (nucleic acid for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 4th [top] place in the below-mentioned example) who consist of (1), (3), (4), and (5). [0054]

The kit for genotype detection containing two or more nucleic acid chosen from the group who consists of the following (7) - (11),

(7) Nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of thrombospondin 4 gene whose base is G the 1186th place which contains a base the 1186th place, or nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of thrombospondin 4 gene whose base is C the 1186th place which contains a base the 1186th place,

Nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region containing 863 place base of the tumor necrosis factor alpha gene whose (8) 863 place base is C, or nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region containing 863 place base of a tumor necrosis factor alpha gene whose base is A the 863rd [] place,

(9) Nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of the thrombomodulin gene whose base is C the 2136th place which contains a base the 2136th place, or nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of the thrombomodulin gene whose base is T the 2136th place which contains a base the 2136th place,

(10) The nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of the thrombopoietin gene whose base is A the 5713rd place which contains a base the 5713rd place, Or the nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of the thrombopoietin gene whose base is G the 5713rd place which contains a base the 5713rd place, And the nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of the platelet activating factor acetyl hydrolase gene whose (11) 994 place base is G which contains a base the 994th place, Or nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of the platelet activating factor acetyl hydrolase gene whose base is T the 994th place which contains a base the 994th place.

Although two or more nucleic acid is chosen from the group who consists of (7) - (11) and the kit is constituted above, two or more of (7) - (11) are chosen arbitrarily, it may be considered as a group, two or more nucleic acid may be chosen from this group, and a kit may be constituted. For example, choose two or more nucleic acid sets from the group (nucleic acid for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 4th [top] place in the below-mentioned example) who consists of (7) - (10), and constitute a kit, or, (7) Two or more nucleic acid can be chosen and a kit can consist of groups (nucleic acid for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 3rd [top] place in the below-mentioned example) who consist of (9).

[0055]

The kit for genotype detection containing two or more nucleic acid chosen from the group who consists of the following (12) - (17),

(12) Nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of E-selectin gene whose base is A the 561st place which contains a base the 561st place, or nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of E-selectin gene whose base is C the 561st place which contains a base the 561st place,

(13) The nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of fatty acid binding protein 2 gene whose base is G the 2445th place which contains a base the 2445th place, Or the nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of fatty acid binding protein 2 gene whose base is A the 2445th place which contains a base the 2445th place, (14) The nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of the glycoprotein Ibalpha gene whose base is C the 1018th place which contains a base the 1018th place, Or the nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of the glycoprotein Ibalpha gene whose base is T the 1018th place which contains a base the

1018th place, The nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region containing this arrangement part of plasminogen activator inhibitor 1 gene in which four G exists from (15)-668 place succeeding the direction of 3', Or nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region containing this arrangement part of plasminogen activator inhibitor 1 gene in which five G exists from the 668th [-] place succeeding the direction of 3',

(16) the nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of the parao KISONAZE gene whose base is G the 584th place which contains a base the 584th place, or the nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of the parao KISONAZE gene whose base is A the 584th place which contains a base the 584th place -- and .

(17) Nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of the apolipoprotein E gene whose base is T the 3932nd place which contains a base the 3932nd place, or nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of the apolipoprotein E gene whose base is C the 3932nd place which contains a base the 3932nd place.

Although two or more nucleic acid is chosen from the group who consists of (12) - (17) and the kit is constituted above, two or more of (12) - (17) are chosen arbitrarily, it may be considered as a group, two or more nucleic acid may be chosen from this group, and a kit may be constituted. For example, choose two or more nucleic acid from the group (nucleic acid for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 5th [top] place in the below-mentioned example) who consists of (12) - (16), and constitute a kit, or. (12) Two or more nucleic acid can be chosen and a kit can consist of groups (in the below-mentioned example, an odds ratio is the nucleic acid of the 4th [top] place) who consist of - (15).

[0056]

The kit for genotype detection containing two or more nucleic acid chosen from the group who consists of the following (18) - (22),

The nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region containing this arrangement part of plasminogen activator inhibitor 1 gene in which four G exists from (18)-668 place succeeding the direction of 3', Or nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region containing this arrangement part of plasminogen activator inhibitor 1 gene in which five G exists from the 668th [-] place succeeding the direction of 3'

The nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region containing 482 place base of the apolipoprotein C-III gene whose (19)-482 place base is C, Or nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region containing 482 place base of the apolipoprotein C-III gene whose base is T the 482nd [-] place,

(20) Nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of the parao KISONAZE gene whose base is G the 584th place which contains a base the 584th place, or nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of the parao KISONAZE gene whose base is A the 584th place which contains a base the 584th place,

(21) the nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region

of the glycoprotein Ibalpha gene whose base is C the 1018th place which contains a base the 1018th place, or the nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of the glycoprotein Ibalpha gene whose base is T the 1018th place which contains a base the 1018th place -- and

(22) Nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of the apolipoprotein E gene whose base is T the 3932nd place which contains a base the 3932nd place, or nucleic acid which has arrangement complementary to the partial DNA region of the apolipoprotein E gene whose base is C the 3932nd place which contains a base the 3932nd place.

Although two or more nucleic acid is chosen from the group who consists of (18) - (22) and the kit is constituted above, two or more of (18) - (22) are chosen arbitrarily, it may be considered as a group, two or more nucleic acid may be chosen from this group, and a kit may be constituted. For example, choose two or more nucleic acid sets from the group (nucleic acid for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 4th [top] place in the below-mentioned example) who consists of (18) - (21), and constitute a kit, or, (18) Two or more nucleic acid can be chosen and a kit can consist of groups (nucleic acid for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 3rd [top] place in the below-mentioned example) who consist of - (20).

[0057]

The kit for genotype detection including two or more nucleic acid sets chosen from the group who consists of the following (1) - (6),

(1) Only when [of the apolipoprotein E gene in a nucleic acid sample] a base is T the 3932nd place, The nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of this apolipoprotein E gene which contains a base the 3932nd place, Or the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of this apolipoprotein E gene which contains a base the 3932nd place only when [of the apolipoprotein E gene in a nucleic acid sample] a base was C the 3932nd place,

(2) Only when [of the glycoprotein Ia gene in a nucleic acid sample] a base is A the 1648th place, The nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of this glycoprotein Ia gene which contains a base the 1648th place, Or the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of this glycoprotein Ia gene which contains a base the 1648th place only when [of the glycoprotein Ia gene in a nucleic acid sample] a base was G the 1648th place,

(3) Only when -863 place base of the tumor necrosis factor alpha gene in a nucleic acid sample is C, The nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region containing -863 place base of this tumor necrosis factor alpha gene, Or the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region containing -863 place base of this tumor necrosis factor alpha gene only when -863 place base of the tumor necrosis factor alpha gene in a nucleic acid sample is A,

(4) Only when [of the G-protein beta3 subunit gene in a nucleic acid sample] a base is C the 825th place, The nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of this G-protein beta3 subunit gene which contains a base the 825th place, Or the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of this G-protein beta3 subunit gene which contains a base the 825th place only when [of the G-protein beta3 subunit gene in a nucleic acid sample] a base was T the 825th place,

(5) Only when -482 place base of the apolipoprotein C-III gene in a nucleic acid sample is C, The nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region containing -482 place base of this apolipoprotein C-III gene, Or only when -482 place base of the apolipoprotein C-III gene in a nucleic acid sample is T, it nucleic acid sets, and designed and reaches so that the partial DNA region containing -482 place base of this apolipoprotein C-III gene may be amplified specifically.

(6) Only when -6 place base of the angiotensinogen gene in a nucleic acid sample is G, The nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region containing -6 place base of this angiotensinogen gene, Or the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region containing -6 place base of this angiotensinogen gene only when -6 place base of the angiotensinogen gene in a nucleic acid sample is A. Although two or more nucleic acid sets are chosen from the group who consists of (1) - (6) and the kit is constituted above, two or more of (1) - (6) are chosen arbitrarily, it may be considered as a group, two or more nucleic acid sets may be chosen from this group, and a kit may be constituted. For example, choose two or more nucleic acid sets from the group (nucleic acid set for analyzing the polymorphism of the 5th [top] place chosen in consideration of an odds ratio and P value in the below-mentioned example) who consists of (1) - (5), and constitute a kit, or. Two or more nucleic acid sets can be chosen, and a kit can consist of groups (nucleic acid set for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 4th [top] place in the below-mentioned example) who consist of (1), (3), (4), and (5).

[0058]

The kit for genotype detection including two or more nucleic acid sets chosen from the group who consists of the following (7) - (11),

(7) Only when [of thrombospondin 4 gene in a nucleic acid sample] a base is G the 1186th place, The nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of this thrombospondin 4 gene which contains a base the 1186th place, Or the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of this thrombospondin 4 gene which contains a base the 1186th place only when [of thrombospondin 4 gene in a nucleic acid sample] a base was C the 1186th place,

(8) Only when -863 place base of the tumor necrosis factor alpha gene in a nucleic acid sample is C, The nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region containing -863 place base of this tumor necrosis factor alpha gene, Or the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region containing -863 place base of this tumor necrosis factor alpha gene only when -863 place base of the tumor necrosis factor alpha gene in a nucleic acid sample is A,

(9) Only when [of the thrombomodulin gene in a nucleic acid sample] a base is C the 2136th place, The nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of this thrombomodulin gene which contains a base the 2136th place, Or the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of this thrombomodulin gene which contains a base the 2136th place only when [of the thrombomodulin gene in a nucleic acid sample] a base was T the 2136th place,

(10) Only when [of the thrombopoietin gene in a nucleic acid sample] a base is A the 5713rd place, The nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of this thrombopoietin gene which contains a base the 5713rd place, Or only when [of

the thrombopoietin gene in a nucleic acid sample] a base is G the 5713rd place, it nucleic acid sets, and designed and reaches so that the partial DNA region of this thrombopoietin gene which contains a base the 5713rd place may be amplified specifically.

(11) Only when [of the platelet activating factor acetyl hydrolase gene in a nucleic acid sample] a base is G the 994th place, The nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of this platelet activating factor acetyl hydrolase gene which contains a base the 994th place, Or the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of this platelet activating factor acetyl hydrolase gene which contains a base the 994th place only when [of the platelet activating factor acetyl hydrolase gene in a nucleic acid sample] a base was T the 994th place.

Although two or more nucleic acid sets are chosen from the group who consists of (7) - (11) and the kit is constituted above, two or more of (7) - (11) are chosen arbitrarily, it may be considered as a group, two or more nucleic acid sets may be chosen from this group, and a kit may be constituted. For example, choose two or more nucleic acid sets from the group (nucleic acid set for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 4th [top] place in the below-mentioned example) who consists of (7) - (10), and constitute a kit, or. (7) Two or more nucleic acid sets can be chosen, and a kit can consist of groups (nucleic acid set for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 3rd [top] place in the below-mentioned example) who consist of (9).

[0059]

The kit for genotype detection including two or more nucleic acid sets chosen from the group who consists of the following (12) - (17),

(12) Only when [of E-selectin gene in a nucleic acid sample] a base is A the 561st place, The nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of this E-selectin gene which contains a base the 561st place, Or the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of this E-selectin gene which contains a base the 561st place only when [of E-selectin gene in a nucleic acid sample] a base was C the 561st place,

(13) Only when [of fatty acid binding protein 2 gene in a nucleic acid sample] a base is G the 2445th place, The nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of this fatty acid binding protein 2 gene which contains a base the 2445th place, Or the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of this fatty acid binding protein 2 gene which contains a base the 2445th place only when [of fatty acid binding protein 2 gene in a nucleic acid sample] a base was A the 2445th place,

(14) Only when [of the glycoprotein Ibalpha gene in a nucleic acid sample] a base is C the 1018th place, The nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of this glycoprotein Ibalpha gene which contains a base the 1018th place, Or only when [of the glycoprotein Ibalpha gene in a nucleic acid sample] a base is T the 1018th place, The nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of this glycoprotein Ibalpha gene which contains a base the 1018th place, (15) Only when four G continues in the direction of 3' and exists in it from the 668th [-] place in plasminogen activator inhibitor 1 gene in a nucleic acid sample, The nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region containing this arrangement part of plasminogen activator inhibitor 1 gene, Or only when five G continues in the direction of 3' and exists

in it from the 668th [-] place in plasminogen activator inhibitor 1 gene in a nucleic acid sample, The nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region containing this arrangement part of this plasminogen activator inhibitor 1 gene,

(16) Only when [of the parao KISONAZE gene in a nucleic acid sample] a base is G the 584th place, The nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of this parao KISONAZE gene which contains a base the 584th place, Or only when [of the parao KISONAZE gene in a nucleic acid sample] a base is A the 584th place, it nucleic-acid-sets, and designed and reaches so that the partial DNA region of this parao KISONAZE gene which contains a base the 584th place may be amplified specifically.

(17) Only when [of the apolipoprotein E gene in a nucleic acid sample] a base is T the 3932nd place, The nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of an apolipoprotein E gene which contains a base the 3932nd place, Or the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of this apolipoprotein E gene which contains a base the 3932nd place only when [of the apolipoprotein E gene in a nucleic acid sample] a base was C the 3932nd place.

Although two or more nucleic acid sets are chosen from the group who consists of (12) - (17) and the kit is constituted above, two or more of (12) - (17) are chosen arbitrarily, it may be considered as a group, two or more nucleic acid sets may be chosen from this group, and a kit may be constituted. For example, choose two or more nucleic acid sets from the group (nucleic acid set for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 5th [top] place in the below-mentioned example) who consists of (12) - (16), and constitute a kit, or, (12) Two or more nucleic acid sets can be chosen, and a kit can consist of groups (nucleic acid set for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 4th [top] place in the below-mentioned example) who consist of - (15).

[0060]

The kit for genotype detection including two or more nucleic acid sets chosen from the group who consists of the following (18) - (22),

(18) Only when four G continues in the direction of 3' and exists in it from the 668th [-] place in plasminogen activator inhibitor 1 gene in a nucleic acid sample, The nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region containing this arrangement part of plasminogen activator inhibitor 1 gene, Or only when five G continues in the direction of 3' and exists in it from the 668th [-] place in plasminogen activator inhibitor 1 gene in a nucleic acid sample, The nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region containing this arrangement part of this plasminogen activator inhibitor 1 gene,

(19) Only when -482 place base of the apolipoprotein C-III gene in a nucleic acid sample is C, The nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region containing -482 place base of this apolipoprotein C-III gene, Or the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region containing -482 place base of this apolipoprotein C-III gene only when -482 place base of the apolipoprotein C-III gene in a nucleic acid sample is T,

(20) Only when [of the parao KISONAZE gene in a nucleic acid sample] a base is G the 584th place, The nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of this parao KISONAZE gene which contains a base the 584th place, Or the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of this parao KISONAZE gene

which contains a base the 584th place only when [of the parao KISONAZE gene in a nucleic acid sample] a base was A the 584th place,

(21) Only when [of the glycoprotein Ibalpha gene in a nucleic acid sample] a base is C the 1018th place, The nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of this glycoprotein Ibalpha gene which contains a base the 1018th place, Or only when [of the glycoprotein Ibalpha gene in a nucleic acid sample] a base is T the 1018th place, it nucleic-acid-sets, and designed and reaches so that the partial DNA region of this glycoprotein Ibalpha gene which contains a base the 1018th place may be amplified specifically.

(22) Only when [of the apolipoprotein E gene in a nucleic acid sample] a base is T the 3932nd place, The nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of this apolipoprotein E gene which contains a base the 3932nd place, Or the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of this apolipoprotein E gene which contains a base the 3932nd place only when [of the apolipoprotein E gene in a nucleic acid sample] a base was C the 3932nd place.

Although two or more nucleic acid sets are chosen from the group who consists of (18) - (22) and the kit is constituted above, two or more of (18) - (22) are chosen arbitrarily, it may be considered as a group, two or more nucleic acid sets may be chosen from this group, and a kit may be constituted. For example, choose two or more nucleic acid sets from the group (nucleic acid set for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 4th [top] place in the below-mentioned example) who consists of (18) - (21), and constitute a kit, or, (18) Two or more nucleic acid sets can be chosen, and a kit can consist of groups (nucleic acid set for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 3rd [top] place in the below-mentioned example) who consist of (20).

[0061]

The kit for genotype detection including two or more nucleic acid sets chosen from the group who consists of the following (1) - (6),

(1) It is the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of an apolipoprotein E gene which contains a base the 3932nd place, The partial DNA region where a base contains a base the 3932nd place in the apolipoprotein E gene which is T the 3932nd place, The partial DNA region which contains a base the 3932nd place in the sense primer and/or the apolipoprotein E gene whose base is C the 3932nd place which are boiled, and it receives and are hybridized specifically, The sense primer which is boiled, and it receives and is hybridized specifically, the antisense primer specifically hybridized to the partial area of an apolipoprotein E gene, and a nucleic acid [** and others] set,

(2) It is the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of a glycoprotein Ia gene which contains a base the 1648th place, The partial DNA region where a base contains a base the 1648th place in the glycoprotein Ia gene which is A the 1648th place, The partial DNA region which contains a base the 1648th place in the sense primer and/or the glycoprotein Ia gene whose base is G the 1648th place which are boiled, and it receives and are hybridized specifically, The sense primer which is boiled, and it receives and is hybridized specifically, and the antisense primer specifically hybridized to the partial area of a glycoprotein Ia gene, They are a nucleic acid [** and others] set, and the nucleic acid set designed amplify specifically the

partial DNA region containing 863 place base of a (3) tumor-necrosis-factor alpha gene, The partial DNA region where a base contains a base the 863rd [-] place in the tumor necrosis factor alpha gene which is C the 863rd place, The antisense primer which receives without the partial DNA region which contains a base the 863rd [-] place in the antisense primer and/or the tumor necrosis factor alpha gene whose base is A the 863rd [-] place which are boiled, and it receives and are hybridized specifically, and is hybridized specifically, The sense primer specifically hybridized to the partial area of a tumor necrosis factor alpha gene, and a nucleic acid [** and others] set,

(4) It is the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of G-protein beta3 subunit gene which contains a base the 825th place, The partial DNA region where a base contains a base the 825th place in the G-protein beta3 subunit gene which is C the 825th place, The partial DNA region which contains a base the 825th place in the sense primer and/or the G-protein beta3 subunit gene whose base is T the 825th place which are boiled, and it receives and are hybridized specifically, The sense primer which is boiled, and it receives and is hybridized specifically, the antisense primer specifically hybridized to the partial area of G-protein beta3 subunit gene, and a nucleic acid [** and others] set,

(5) It is the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region containing 482 place base of an apolipoprotein C-III gene, The partial DNA region where a base contains a base the 482nd [-] place in the apolipoprotein C-III gene which is C the 482nd place, The partial DNA region which contains a base the 482nd [-] place in the sense primer and/or the apolipoprotein C-III gene whose base is T the 482nd [-] place which are boiled, and it receives and are hybridized specifically, the sense primer which is boiled, and it receives and is hybridized specifically, the antisense primer specifically hybridized to the partial area of an apolipoprotein C-III gene, and a nucleic acid [** and others] set -- and

(6) It is the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region containing 6 place base of an angiotensinogen gene, The partial DNA region where a base contains a base the 6th [-] place in the angiotensinogen gene which is G the 6th place, The partial DNA region which contains a base the 6th [-] place in the antisense primer and/or the angiotensinogen gene whose base is A the 6th [-] place which are boiled, and it receives and are hybridized specifically, The antisense primer which is boiled, and it receives and is hybridized specifically, the sense primer specifically hybridized to the partial area of an angiotensinogen gene, and a nucleic acid [** and others] set.

Although two or more nucleic acid sets are chosen from the group who consists of (1) - (6) and the kit is constituted above, two or more of (1) - (6) are chosen arbitrarily, it may be considered as a group, two or more nucleic acid sets may be chosen from this group, and a kit may be constituted. For example, choose two or more nucleic acid sets from the group (nucleic acid set for analyzing the polymorphism of the 5th [top] place chosen in consideration of an odds ratio and P value in the below-mentioned example) who consists of (1) - (5), and constitute a kit, or. Two or more nucleic acid sets can be chosen, and a kit can consist of groups (nucleic acid set for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 4th [top] place in the below-mentioned example) who consist of (1), (3), (4), and (5).

[0062]

The kit for genotype detection including two or more nucleic acid sets chosen from the group who consists of the following (7) - (11),

(7) It is the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of thrombospondin 4 gene which contains a base the 1186th place, The partial DNA region where a base contains a base the 1186th place in thrombospondin 4 gene which is G the 1186th place, The partial DNA region which contains a base the 1186th place in the sense primer and/or thrombospondin 4 gene whose base is C the 1186th place which are boiled, and it receives and are hybridized specifically, The sense primer which is boiled, and it receives and is hybridized specifically, the antisense primer specifically hybridized to the partial area of thrombospondin 4 gene, and a nucleic acid [** and others] set,

(8) It is the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region containing -863 place base of a tumor necrosis factor alpha gene, The partial DNA region where a base contains a base the 863rd [-] place in the tumor necrosis factor alpha gene which is C the 863rd place, The partial DNA region which contains a base the 863rd [-] place in the antisense primer and/or the tumor necrosis factor alpha gene whose base is A the 863rd [-] place which are boiled, and it receives and are hybridized specifically, The antisense primer which is boiled, and it receives and is hybridized specifically, the sense primer specifically hybridized to the partial area of a tumor necrosis factor alpha gene, and a nucleic acid [** and others] set,

(9) It is the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of a thrombomodulin gene which contains a base the 2136th place, The partial DNA region where a base contains a base the 2136th place in the thrombomodulin gene which is C the 2136th place, The partial DNA region which contains a base the 2136th place in the sense primer and/or the thrombomodulin gene whose base is T the 2136th place which are boiled, and it receives and are hybridized specifically, The sense primer which is boiled, and it receives and is hybridized specifically, and the antisense primer specifically hybridized to the partial area of a thrombomodulin gene, They are a nucleic acid [** and others] set, and the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of (10) thrombopoietin gene which contains a base the 5713rd place, The partial DNA region where a base contains a base the 5713rd place in the thrombopoietin gene which is A the 5713rd place, The sense primer which receives without the partial DNA region which contains a base the 5713rd place in the sense primer and/or the thrombopoietin gene whose base is G the 5713rd place which are boiled, and it receives and are hybridized specifically, and is hybridized specifically, the antisense primer specifically hybridized to the partial area of a thrombopoietin gene, and a nucleic acid [** and others] set -- and

(11) It is the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of a platelet activating factor acetyl hydrolase gene which contains a base the 994th place, The partial DNA region where a base contains a base the 994th place in the platelet activating factor acetyl hydrolase gene which is G the 994th place, The partial DNA region which contains a base the 994th place in the sense primer and/or the platelet activating factor acetyl hydrolase gene whose base is T the 994th place which are boiled, and it receives and are hybridized specifically, The sense primer which is boiled, and it

receives and is hybridized specifically, the antisense primer specifically hybridized to the partial area of a platelet activating factor acetyl hydrolase gene, and a nucleic acid [** and others] set.

Although two or more nucleic acid sets are chosen from the group who consists of (7) - (11) and the kit is constituted above, two or more of (7) - (11) are chosen arbitrarily, it may be considered as a group, two or more nucleic acid sets may be chosen from this group, and a kit may be constituted. For example, choose two or more nucleic acid sets from the group (nucleic acid set for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 4th [top] place in the below-mentioned example) who consists of (7) - (10), and constitute a kit, or. (7) Two or more nucleic acid sets can be chosen, and a kit can consist of groups (nucleic acid set for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 3rd [top] place in the below-mentioned example) who consist of - (9).

[0063]

The kit for genotype detection including two or more nucleic acid sets chosen from the group who consists of the following (12) - (17),

(12) It is the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of E-selectin gene which contains a base the 561st place, The partial DNA region where a base contains a base the 561st place in E-selectin gene which is A the 561st place, The partial DNA region which contains a base the 561st place in the antisense primer and/or E-selectin gene whose base is C the 561st place which are boiled, and it receives and are hybridized specifically, The antisense primer which is boiled, and it receives and is hybridized specifically, the sense primer specifically hybridized to the partial area of E-selectin gene, and a nucleic acid [** and others] set,

(13) It is the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of fatty acid binding protein 2 gene which contains a base the 2445th place, The partial DNA region where a base contains a base the 2445th place in fatty acid binding protein 2 gene which is G the 2445th place, The partial DNA region which contains a base the 2445th place in the sense primer and/or fatty acid binding protein 2 gene whose base is A the 2445th place which are boiled, and it receives and are hybridized specifically, The sense primer which is boiled, and it receives and is hybridized specifically, the antisense primer specifically hybridized to the partial area of fatty acid binding protein 2 gene, and a nucleic acid [** and others] set,

(14) It is the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of a glycoprotein Ibalpha gene which contains a base the 1018th place, The partial DNA region where a base contains a base the 1018th place in the glycoprotein Ibalpha gene which is C the 1018th place, The partial DNA region which contains a base the 1018th place in the sense primer and/or the glycoprotein Ibalpha gene whose base is T the 1018th place which are boiled, and it receives and are hybridized specifically, The sense primer which is boiled, and it receives and is hybridized specifically, the antisense primer specifically hybridized to the partial area of a glycoprotein Ibalpha gene, and a nucleic acid [** and others] set,

(15) The primer of the lot designed amplify specifically the partial DNA region containing the polymorphism portion in -668 place of plasminogen activator inhibitor 1 gene, And the partial DNA region which contains this arrangement part in plasminogen activator inhibitor 1 gene which four G continues in the direction of 3', and exists in it

from the 668th [-] place, The partial DNA region which contains this arrangement part in plasminogen activator inhibitor 1 gene to which five G continues in the direction of 3', and exists in it from the probe which is boiled, and it receives and is hybridized specifically, and/or the 668th [-] place, The probe which is boiled, and it receives and is hybridized specifically, and a nucleic acid [** and others] set,

(16) It is the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of a parao KISONAZE gene which contains a base the 584th place, The partial DNA region where a base contains a base the 584th place in the parao KISONAZE gene which is G the 584th place, The sense primer which receives without the partial DNA region which contains a base the 584th place in the sense primer and/or the parao KISONAZE gene whose base is A the 584th place which are boiled, and it receives and are hybridized specifically, and is hybridized specifically, the antisense primer specifically hybridized to the partial area of a parao KISONAZE gene, and a nucleic acid [** and others] set -- and

(17) It is the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of an apolipoprotein E gene which contains a base the 3932nd place, The partial DNA region where a base contains a base the 3932nd place in the apolipoprotein E gene which is T the 3932nd place, The partial DNA region which contains a base the 3932nd place in the sense primer and/or the apolipoprotein E gene whose base is C the 3932nd place which are boiled, and it receives and are hybridized specifically, The sense primer which is boiled, and it receives and is hybridized specifically, the antisense primer specifically hybridized to the partial area of an apolipoprotein E gene, and a nucleic acid [** and others] set.

Although two or more nucleic acid sets are chosen from the group who consists of (12) - (17) and the kit is constituted above, two or more of (12) - (17) are chosen arbitrarily, it may be considered as a group, two or more nucleic acid sets may be chosen from this group, and a kit may be constituted. For example, choose two or more nucleic acid sets from the group (nucleic acid set for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 5th [top] place in the below-mentioned example) who consists of (12) - (16), and constitute a kit, or, (12) Two or more nucleic acid sets can be chosen, and a kit can consist of groups (nucleic acid set for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 4th [top] place in the below-mentioned example) who consist of - (15).

[0064]

The kit for genotype detection including two or more nucleic acid sets chosen from the group who consists of the following (18) - (22),

(18) The primer of the lot designed amplify specifically the partial DNA region containing the polymorphism portion in 668 place of plasminogen activator inhibitor 1 gene, And the partial DNA region which contains this arrangement part in plasminogen activator inhibitor 1 gene which four G continues in the direction of 3', and exists in it from the 668th [-] place, The partial DNA region which contains this arrangement part in plasminogen activator inhibitor 1 gene to which five G continues in the direction of 3', and exists in it from the probe which is boiled, and it receives and is hybridized specifically, and/or the 668th [-] place, The probe which is boiled, and it receives and is hybridized specifically, and a nucleic acid [** and others] set,

(19) It is the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region

containing 482 place base of an apolipoprotein C-III gene, The partial DNA region where a base contains a base the 482nd [-] place in the apolipoprotein C-III gene which is C the 482nd place, The partial DNA region which contains a base the 482nd [-] place in the sense primer and/or the apolipoprotein C-III gene whose base is T the 482nd [-] place which are boiled, and it receives and are hybridized specifically, The sense primer which is boiled, and it receives and is hybridized specifically, the antisense primer specifically hybridized to the partial area of an apolipoprotein C-III gene, and a nucleic acid [** and others] set,

(20) It is the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of a parao KISONAZE gene which contains a base the 584th place, The partial DNA region where a base contains a base the 584th place in the parao KISONAZE gene which is G the 584th place, The sense primer which receives without the partial DNA region which contains a base the 584th place in the sense primer and/or the parao KISONAZE gene whose base is A the 584th place which are boiled, and it receives and are hybridized specifically, and is hybridized specifically, The antisense primer specifically hybridized to the partial area of a parao KISONAZE gene, and a nucleic acid [** and others] set,

(21) It is the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of a glycoprotein Ibalpha gene which contains a base the 1018th place, The partial DNA region where a base contains a base the 1018th place in the glycoprotein Ibalpha gene which is C the 1018th place, The partial DNA region which contains a base the 1018th place in the sense primer and/or the glycoprotein Ibalpha gene whose base is T the 1018th place which are boiled, and it receives and are hybridized specifically, the sense primer which is boiled, and it receives and is hybridized specifically, the antisense primer specifically hybridized to the partial area of a glycoprotein Ibalpha gene, and a nucleic acid [** and others] set -- and

(22) It is the nucleic acid set designed amplify specifically the partial DNA region of an apolipoprotein E gene which contains a base the 3932nd place, The partial DNA region where a base contains a base the 3932nd place in the apolipoprotein E gene which is T the 3932nd place, The partial DNA region which contains a base the 3932nd place in the sense primer and/or the apolipoprotein E gene whose base is C the 3932nd place which are boiled, and it receives and are hybridized specifically, The sense primer which is boiled, and it receives and is hybridized specifically, the antisense primer specifically hybridized to the partial area of an apolipoprotein E gene, and a nucleic acid [** and others] set.

Although two or more nucleic acid sets are chosen from the group who consists of (18) - (22) and the kit is constituted above, two or more of (18) - (22) are chosen arbitrarily, it may be considered as a group, two or more nucleic acid sets may be chosen from this group, and a kit may be constituted. For example, choose two or more nucleic acid sets from the group (nucleic acid set for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 4th [top] place in the below mentioned example) who consists of (18) - (21), and constitute a kit, or, (18) Two or more nucleic acid sets can be chosen, and a kit can consist of groups (nucleic acid set for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 3rd [top] place in the below mentioned example) who consist of - (20).

[0065]

The kit for genotype detection including two or more nucleic acid sets chosen from the

group who consists of the following (1) - (6),

(1) The 1st nucleic acid by which the base received without the subregion which contains the base corresponding to a base the 3932nd place in the antisense strand of the apolipoprotein E gene which is T, and hybridized the 3932nd place specifically, and the sign was carried out with the 1st marker, The 2nd nucleic acid by which the base received without the subregion which contains the base corresponding to a base the 3932nd place in the antisense strand of the apolipoprotein E gene which is C, and hybridized the 3932nd place specifically, and the sign was carried out with the 2nd marker, And the 3rd nucleic acid it hybridizes specifically to the partial area of the sense strand of an apolipoprotein E gene, and it is used with said 1st nucleic acid/or said 2nd nucleic acid, and can amplify specifically the partial DNA region of an apolipoprotein E gene which contains a base the 3932nd place, Nucleic acid [** and others] set,

(2) The 1st nucleic acid by which received without the subregion where a base contains a base the 1648th place in the antisense strand of the glycoprotein Ia gene which is A the 1648th place, and hybridized specifically, and the sign was carried out with the 1st marker, The 2nd nucleic acid by which received without the subregion where a base contains a base the 1648th place in the antisense strand of the glycoprotein Ia gene which is G the 1648th place, and hybridized specifically, and the sign was carried out with the 2nd marker, And the 3rd nucleic acid it hybridizes specifically to the partial area of the sense strand of a glycoprotein Ia gene, and it is used with said 1st nucleic acid/or said 2nd nucleic acid, and can amplify specifically the partial DNA region of a glycoprotein Ia gene which contains a base the 1648th place, Nucleic acid [** and others] set,

The 1st nucleic acid by which received without the subregion where a (3)-863 place base contains a base the 863rd [-] place in the sense strand of the tumor necrosis factor alpha gene which is C, and hybridized specifically, and the sign was carried out with the 1st marker, The 2nd nucleic acid by which received without the subregion where a base contains a base the 863rd [-] place in the sense strand of the tumor necrosis factor alpha gene which is A the 863rd place, and hybridized specifically, and the sign was carried out with the 2nd marker, And the 3rd nucleic acid that can amplify specifically the partial DNA region which hybridizes specifically to the partial area of the antisense strand of a tumor necrosis factor alpha gene, and is used with said 1st nucleic acid/or said 2nd nucleic acid, and contains -863 place base of a tumor necrosis factor alpha gene, Nucleic acid [** and others] set,

(4) The 1st nucleic acid by which received without the subregion where a base contains a base the 825th place in the antisense strand of the G-protein beta3 subunit gene which is C the 825th place, and hybridized specifically, and the sign was carried out with the 1st marker, The 2nd nucleic acid by which received without the subregion where a base contains a base the 825th place in the antisense strand of the G-protein beta3 subunit gene which is T the 825th place, and hybridized specifically, and the sign was carried out with the 2nd marker, And hybridize specifically to the partial area of the sense strand of G-protein beta3 subunit gene, and with and said 1st nucleic acid/or said 2nd nucleic acid. The 3rd nucleic acid it is used and can amplify specifically the partial DNA region of G-protein beta3 subunit gene which contains a base the 825th place, and a

nucleic acid [** and others] set,

The subregion where a (5)-482 place base contains the base corresponding to a base the 482nd [-] place in the antisense strand of the apolipoprotein C-III gene which is C, The 1st nucleic acid by which was alike, received, and hybridized specifically and the sign was carried out with the 1st marker, The 2nd nucleic acid by which the base received without the subregion which contains the base corresponding to a base the 482nd [-] place in the antisense strand of the apolipoprotein C-III gene which is T, and hybridized the 482nd place specifically, and the sign was carried out with the 2nd marker, And hybridize specifically to the partial area of the sense strand of an apolipoprotein C-III gene, and with and said 1st nucleic acid/or said 2nd nucleic acid. the 3rd nucleic acid that can amplify specifically the partial DNA region which is used and contains 482 place base of an apolipoprotein C-III gene, and a nucleic acid [** and others] set -- and The 1st nucleic acid by which received without the subregion where a (6)-6 place base contains a base the 6th [-] place in the sense strand of the angiotensinogen gene which is G, and hybridized specifically, and the sign was carried out with the 1st marker, The 2nd nucleic acid by which received without the subregion where a base contains a base the 6th [-] place in the sense strand of the angiotensinogen gene which is A the 6th place, and hybridized specifically, and the sign was carried out with the 2nd marker, And hybridize specifically to the partial area of the antisense strand of an angiotensinogen gene, and with and said 1st nucleic acid/or said 2nd nucleic acid. The 3rd nucleic acid that can amplify specifically the partial DNA region which is used and contains 6 place base of an angiotensinogen gene, and a nucleic acid [** and others] set.

Although two or more nucleic acid sets are chosen from the group who consists of (1) - (6) and the kit is constituted above, two or more of (1) - (6) are chosen arbitrarily, it may be considered as a group, two or more nucleic acid sets may be chosen from this group, and a kit may be constituted. For example, choose two or more nucleic acid sets from the group (nucleic acid set for analyzing the polymorphism of the 5th [top] place chosen in consideration of an odds ratio and P value in the below-mentioned example) who consists of (1) - (5), and constitute a kit, or. Two or more nucleic acid sets can be chosen, and a kit can consist of groups (nucleic acid set for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 4th [top] place in the below-mentioned example) who consist of (1), (3), (4), and (5).

[0066]

The kit for genotype detection including two or more nucleic acid sets chosen from the group who consists of the following (7) - (11),

(7) The 1st nucleic acid by which the base received without the subregion which contains the base corresponding to a base the 1186th place in the antisense strand of thrombospondin 4 gene which is G, and hybridized the 1186th place specifically, and the sign was carried out with the 1st marker, The 2nd nucleic acid by which the base received without the subregion which contains the base corresponding to a base the 1186th place in the antisense strand of thrombospondin 4 gene which is C, and hybridized the 1186th place specifically, and the sign was carried out with the 2nd marker, And the 3rd nucleic acid it hybridizes specifically to the partial area of the sense strand of thrombospondin 4 gene, and it is used with said 1st nucleic acid/or said

2nd nucleic acid, and can amplify specifically the partial DNA region of thrombospondin 4 gene which contains a base the 1186th place, Nucleic acid [** and others] set,
The 1st nucleic acid by which received without the subregion where a (8)-863 place base contains a base the 863rd [-] place in the sense strand of the tumor necrosis factor alpha gene which is C, and hybridized specifically, and the sign was carried out with the 1st marker, The 2nd nucleic acid by which received without the subregion where a base contains a base the 863rd [-] place in the sense strand of the tumor necrosis factor alpha gene which is A the 863rd place, and hybridized specifically, and the sign was carried out with the 2nd marker, And the 3rd nucleic acid that can amplify specifically the partial DNA region which hybridizes specifically to the partial area of the antisense strand of a tumor necrosis factor alpha gene, and is used with said 1st nucleic acid/or said 2nd nucleic acid, and contains -863 place base of a tumor necrosis factor alpha gene, Nucleic acid [** and others] set,

(9) The 1st nucleic acid by which received without the subregion where a base contains a base the 2136th place in the antisense strand of the thrombomodulin gene which is C the 2136th place, and hybridized specifically, and the sign was carried out with the 1st marker, The 2nd nucleic acid by which received without the subregion where a base contains a base the 2136th place in the antisense strand of the thrombomodulin gene which is T the 2136th place, and hybridized specifically, and the sign was carried out with the 2nd marker, And the 3rd nucleic acid it hybridizes specifically to the partial area of the sense strand of a thrombomodulin gene, and it is used with said 1st nucleic acid/or said 2nd nucleic acid, and can amplify specifically the partial DNA region of a thrombomodulin gene which contains a base the 2136th place, Nucleic acid [** and others] set,

(10) The 1st nucleic acid by which received without the subregion where a base contains a base the 5713rd place in the antisense strand of the thrombopoietin gene which is A the 5713rd place, and hybridized specifically, and the sign was carried out with the 1st marker, The 2nd nucleic acid by which received without the subregion where a base contains a base the 5713rd place in the antisense strand of the thrombopoietin gene which is G the 5713rd place, and hybridized specifically, and the sign was carried out with the 2nd marker, And the 3rd nucleic acid it hybridizes specifically to the partial area of the sense strand of a thrombopoietin gene, and it is used with said 1st nucleic acid/or said 2nd nucleic acid, and can amplify specifically the partial DNA region of a thrombopoietin gene which contains a base the 5713rd place, a nucleic acid [** and others] set .. and

(11) The subregion where a base contains the base corresponding to a base the 994th place in the antisense strand of the platelet activating factor acetyl hydrolase gene which is G the 994th place, The 1st nucleic acid by which was alike, received, and hybridized specifically and the sign was carried out with the 1st marker, The subregion where a base contains the base corresponding to a base the 994th place in the antisense strand of the platelet activating factor acetyl hydrolase gene which is T the 994th place, The 2nd nucleic acid by which was alike, received, and hybridized specifically and the sign was carried out with the 2nd marker, And hybridize specifically to the partial area of the sense strand of a platelet activating factor acetyl hydrolase gene, and with and said 1st nucleic acid/or said 2nd nucleic acid. The 3rd nucleic acid it is used and can

amplify specifically the partial DNA region of a platelet activating factor acetyl hydrolase gene which contains a base the 994th place, and a nucleic acid [** and others] set.

Although two or more nucleic acid sets are chosen from the group who consists of (7) - (11) and the kit is constituted above, two or more of (7) - (11) are chosen arbitrarily, it may be considered as a group, two or more nucleic acid sets may be chosen from this group, and a kit may be constituted. For example, choose two or more nucleic acid sets from the group (nucleic acid set for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 4th [top] place in the below-mentioned example) who consists of (7) - (10), and constitute a kit, or, (7) Two or more nucleic acid sets can be chosen, and a kit can consist of groups (nucleic acid set for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 3rd [top] place in the below-mentioned example) who consist of (9).

[0067]

The kit for genotype detection including two or more nucleic acid sets chosen from the group who consists of the following (12) - (17),

(12) The 1st nucleic acid by which the base received without the subregion which contains the base corresponding to a base the 561st place in the sense strand of E-selectin gene which is A, and hybridized the 561st place specifically, and the sign was carried out with the 1st marker, The 2nd nucleic acid by which the base received without the subregion which contains the base corresponding to a base the 561st place in the sense strand of E-selectin gene which is C, and hybridized the 561st place specifically, and the sign was carried out with the 2nd marker, And the 3rd nucleic acid it hybridizes specifically to the partial area of the antisense strand of E-selectin gene, and it is used with said 1st nucleic acid/or said 2nd nucleic acid, and can amplify specifically the partial DNA region of E-selectin gene which contains a base the 561st place, Nucleic acid [** and others] set,

(13) The 1st nucleic acid by which received without the subregion where a base contains a base the 2445th place in the antisense strand of fatty acid binding protein 2 gene which is G the 2445th place, and hybridized specifically, and the sign was carried out with the 1st marker, The 2nd nucleic acid by which received without the subregion where a base contains a base the 2445th place in the antisense strand of fatty acid binding protein 2 gene which is A the 2445th place, and hybridized specifically, and the sign was carried out with the 2nd marker, And the 3rd nucleic acid it hybridizes specifically to the partial area of the sense strand of fatty acid binding protein 2 gene, and it is used with said 1st nucleic acid/or said 2nd nucleic acid, and can amplify specifically the partial DNA region of fatty acid binding protein 2 gene which contains a base the 2445th place, Nucleic acid [** and others] set,

(14) The 1st nucleic acid by which the base received without the subregion which contains the base corresponding to a base the 1018th place in the antisense strand of the glycoprotein Ibalph gene which is C, and hybridized the 1018th place specifically, and the sign was carried out with the 1st marker, The 2nd nucleic acid by which the base received without the subregion which contains the base corresponding to a base the 1018th place in the antisense strand of the glycoprotein Ibalph gene which is T, and hybridized the 1018th place specifically, and the sign was carried out with the 2nd marker, And the 3rd nucleic acid it hybridizes specifically to the partial area of the

sense strand of a glycoprotein Ibalpha gene, and it is used with said 1st nucleic acid/or said 2nd nucleic acid, and can amplify specifically the partial DNA region of a glycoprotein Ibalpha gene which contains a base the 1018th place, Nucleic acid [** and others] set,

(15) The nucleic acid (the 1st nucleic acid and the 2nd nucleic acid) of the lot designed amplify specifically the partial DNA region containing the polymorphism portion in -668 place of plasminogen activator inhibitor 1 gene, The 3rd nucleic acid specifically hybridized to the nucleic acid which uses as a mold plasminogen activator inhibitor 1 gene which four G continues in the direction of 3', and exists in it from the 668th place, and is amplified using the nucleic acid of said lot, And the 4th nucleic acid specifically hybridized to the nucleic acid which uses as a mold plasminogen activator inhibitor 1 gene which five G continues in the direction of 3', and exists in it from the 668th [-] place, and is amplified using the nucleic acid of said lot and a nucleic acid [** and others] set,

(16) The 1st nucleic acid by which the base received without the subregion which contains the base corresponding to a base the 584th place in the antisense strand of the parao KISONAZE gene which is G, and hybridized the 584th place specifically, and the sign was carried out with the 1st marker, The 2nd nucleic acid by which the base received without the subregion which contains the base corresponding to a base the 584th place in the antisense strand of the parao KISONAZE gene which is A, and hybridized the 584th place specifically, and the sign was carried out with the 2nd marker, And the 3rd nucleic acid it hybridizes specifically to the partial area of the sense strand of a parao KISONAZE gene, and it is used with said 1st nucleic acid/or said 2nd nucleic acid, and can amplify specifically the partial DNA region of a parao KISONAZE gene which contains a base the 584th place, a nucleic acid [** and others] set -- and

(17) The 1st nucleic acid by which the base received without the subregion which contains the base corresponding to a base the 3932nd place in the antisense strand of the apolipoprotein E gene which is T, and hybridized the 3932nd place specifically, and the sign was carried out with the 1st marker, The 2nd nucleic acid by which the base received without the subregion which contains the base corresponding to a base the 3932nd place in the antisense strand of the apolipoprotein E gene which is C, and hybridized the 3932nd place specifically, and the sign was carried out with the 2nd marker, And the 3rd nucleic acid it hybridizes specifically to the partial area of the sense strand of an apolipoprotein E gene, and it is used with said 1st nucleic acid/or said 2nd nucleic acid, and can amplify specifically the partial DNA region of an apolipoprotein E gene which contains a base the 3932nd place, Nucleic acid [** and others] set.

Although two or more nucleic acid sets are chosen from the group who consists of (12) - (17) and the kit is constituted above, two or more of (12) - (17) are chosen arbitrarily, it may be considered as a group, two or more nucleic acid sets may be chosen from this group, and a kit may be constituted. For example, choose two or more nucleic acid sets from the group (nucleic acid set for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 5th [top] place in the below mentioned example) who consists of (12) - (16), and constitute a kit, or. (12) Two or more nucleic acid sets can be chosen, and a kit can consist of groups

(nucleic acid set for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 4th [top] place in the below-mentioned example) who consist of (15).

[0068]

The kit for genotype detection including two or more nucleic acid sets chosen from the group who consists of the following (18) - (22),

(18) The nucleic acid (the 1st nucleic acid and the 2nd nucleic acid) of the lot designed amplify specifically the partial DNA region containing the polymorphism portion in -668 place of plasminogen activator inhibitor 1 gene, The 3rd nucleic acid specifically hybridized to the nucleic acid which uses as a mold plasminogen activator inhibitor 1 gene which four G continues in the direction of 3', and exists in it from the 668th place, and is amplified using the nucleic acid of said lot, And the 4th nucleic acid specifically hybridized to the nucleic acid which uses as a mold plasminogen activator inhibitor 1 gene which five G continues in the direction of 3', and exists in it from the 668th [-] place, and is amplified using the nucleic acid of said lot and a nucleic acid [** and others] set,

The subregion where a (19)-482 place base contains the base corresponding to a base the 482nd [-] place in the antisense strand of the apolipoprotein C-III gene which is C, The 1st nucleic acid by which was alike, received, and hybridized specifically and the sign was carried out with the 1st marker, The 2nd nucleic acid by which the base received without the subregion which contains the base corresponding to a base the 482nd [-] place in the antisense strand of the apolipoprotein C-III gene which is T, and hybridized the 482nd place specifically, and the sign was carried out with the 2nd marker, And hybridize specifically to the partial area of the sense strand of an apolipoprotein C-III gene, and with and said 1st nucleic acid/or said 2nd nucleic acid. The 3rd nucleic acid that can amplify specifically the partial DNA region which is used and contains -482 place base of an apolipoprotein C-III gene, and a nucleic acid [** and others] set,

(20) The 1st nucleic acid by which the base received without the subregion which contains the base corresponding to a base the 584th place in the antisense strand of the parao KISONAZE gene which is G, and hybridized the 584th place specifically, and the sign was carried out with the 1st marker, The 2nd nucleic acid by which the base received without the subregion which contains the base corresponding to a base the 584th place in the antisense strand of the parao KISONAZE gene which is A, and hybridized the 584th place specifically, and the sign was carried out with the 2nd marker, And the 3rd nucleic acid it hybridizes specifically to the partial area of the sense strand of a parao KISONAZE gene, and it is used with said 1st nucleic acid/or said 2nd nucleic acid, and can amplify specifically the partial DNA region of a parao KISONAZE gene which contains a base the 584th place and a nucleic acid [** and others] set,

(21) The 1st nucleic acid by which the base received without the subregion which contains the base corresponding to a base the 1018th place in the antisense strand of the glycoprotein Ibalpha gene which is C, and hybridized the 1018th place specifically, and the sign was carried out with the 1st marker, The 2nd nucleic acid by which the base received without the subregion which contains the base corresponding to a base the 1018th place in the antisense strand of the glycoprotein Ibalpha gene which is T, and hybridized the 1018th place specifically, and the sign was carried out with the 2nd

marker, And the 3rd nucleic acid it hybridizes specifically to the partial area of the sense strand of a glycoprotein Ibalpha gene, and it is used with said 1st nucleic acid/or said 2nd nucleic acid, and can amplify specifically the partial DNA region of a glycoprotein Ibalpha gene which contains a base the 1018th place, a nucleic acid [** and others] set -- and

(22) The 1st nucleic acid by which the base received without the subregion which contains the base corresponding to a base the 3932nd place in the antisense strand of the apolipoprotein E gene which is T, and hybridized the 3932nd place specifically, and the sign was carried out with the 1st marker, The 2nd nucleic acid by which the base received without the subregion which contains the base corresponding to a base the 3932nd place in the antisense strand of the apolipoprotein E gene which is C, and hybridized the 3932nd place specifically, and the sign was carried out with the 2nd marker, And the 3rd nucleic acid it hybridizes specifically to the partial area of the sense strand of an apolipoprotein E gene, and it is used with said 1st nucleic acid/or said 2nd nucleic acid, and can amplify specifically the partial DNA region of an apolipoprotein E gene which contains a base the 3932nd place, Nucleic acid [** and others] set.

Although two or more nucleic acid sets are chosen from the group who consists of (18) - (22) and the kit is constituted above, two or more of (18) - (22) are chosen arbitrarily, it may be considered as a group, two or more nucleic acid sets may be chosen from this group, and a kit may be constituted. For example, choose two or more nucleic acid sets from the group (nucleic acid set for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 4th [top] place in the below-mentioned example) who consists of (18) - (21), and constitute a kit, or, (18) Two or more nucleic acid sets can be chosen, and a kit can consist of groups (nucleic acid set for an odds ratio to analyze the polymorphism of the 3rd [top] place in the below-mentioned example) who consist of - (20).

[0069]

In the above kit, 1 or two or more reagents according to the directions for a kit (a buffer, the reagent for a reaction, the reagent for detection, etc.), etc. may be combined.

Hereafter, this invention is explained more to details using an example.

[0070]

[Example]

<Example 1> Selection of gene polymorphism

PubMed [National Center for Biological Information] (NCBI) and Online Mendelian inheritance in Men (NCBI), Several kinds of public databases of Single Nucleotide Polymorphism (NCBI) etc. are used, 71 genes relation with coronary angiography, a coronary spasm, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, etc. is presumed to be from the synthetic sides, such as vascular biology out of the gene reported until now, blood platelets and leucocyte biology, a coagulation fibrinolysis system, and another lipid and sugar - and metabolic turnover factor, were extracted. 112 polymorphism was chosen focusing on that relation with the metergasia of a gene product is expected to be by being located in the thing which exists in promoterregion or an exon in the polymorphism which furthermore exists in these genes or a splice donor site, or an acceptor part (drawing 1 and drawing 2).

[0071]

<Example 2> Determination of gene polymorphism

Objects are 1869 Japanese (1313 men, 556 women) sent to hospital in December, 2001 from July, 1998 for the coronary artery plasty (a balloon extension way or stent insertion). 1001 places (710 men, 291 women) which performed 1390 coronary-stenosis lesions (910 men, 480 women) and stent insertion which performed the balloon extension way were examined. Coronarography of followup was performed in after [a coronary artery plasty] six months. The coronary-stenosis lesion which produced the acute blockade of a balloon extension after the operation or the thrombus in the subacute stent was excepted from analysis. Quantitive coronary artery measurement was performed in the expansion last period, and the minimum blood vessel inside diameter strangulation of the part which performed the coronary artery plasty defined the restenosis as not less than 50%.

[0072]

Venous blood 7mL was collected blood from each object in the tube containing 50 mmol/L EDTA-2Na, and genomic DNA was extracted using the DNA extraction kit (Qiagen, Chatsworth, CA). A decision of the genotype of single nucleotide polymorphism was made with the allyl specific primers probe measurement system (the Toyobo gene analysis, Tsuruga, Japan) by fluorescence emission analysis (see drawing 3 and drawing 4). A polymorphic area. Two kinds of allyl specific senses (.) in which the included DNA fragment carried out the sign to the five prime end in fluorescein isothio SHIONETO (fluorescein isothiocyanate:FITC) or the Texas red (Texas red:TxR) Or the antisense (or sense) primer which carried out the sign of an antisense primer and the five prime end with biotin is used, and it is polymerase chain reaction (PCR). It amplified. As an exception method, the DNA fragment containing a polymorphic area uses the antisense (or sense) primer which carried out the sign of two kinds of allyl specific sense (or antisense) primers, and the five prime end with biotin, Or the sense primer and the five prime end were amplified by PCR using the antisense primer which carried out the sign with biotin. reaction solution (25mL) **** -- each primer of DNA of 20ng, and 5pmol. Each DNA polymerase buffer solution was used including each guanine deoxyriboside triphosphoric acid of 0.2 mmol/L, the magnesium chloride of 1-4 mmol/L, and the DNA polymerase (rTaq or KODplus; Toyobo, Osaka, Japan) of 1U. an amplification protocol -- initial denaturation -- 95 ** -- 5 minutes and 35 to 45 cycle -- denaturation -- 95 ** -- 30 seconds, annealing -- at 55 - 67.5 **, for 30 seconds, expansion considered it as 2 minutes in 30 seconds at 72 **, and the last expansion carried out at 72 **.

[0073]

DNA amplified in the determination of the genotype by a fluorescence method Room temperature incubation was carried out in the solution which contains a streptoavidin joint magnetic bead by each well of 96 hole plate. Place this plate on a magnetic stand and supernatant liquid is extracted from each well, the microplate leader after moving to each well of 96 hole plate containing 0.01M NaOH -- as for FITC, in excitation and a fluorescence wavelength, excitation and a fluorescence wavelength measured fluorescence by 584 nm and 612 nm, as for 485 nm, 538 nm, and TxR. DNA amplified in the determination of the genotype by the emitting-light method It is made to denaturalize by 0.3MNaOH, The hybridization buffer solution which shifts and contains

that allyl specific supplementary probe and a 35-40 % formamide to fix to the bottom of each well of 96 hole plate performed hybridization for 37 °C and 30 minutes. After fully washing a well, alkaline phosphatase joint streptoavidin was added to each well, and the plate was ****(ed) for 15 minutes 37 °C. A well is washed again, 0.8mM 2-(4-iodophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2, 4-disulfophenyl)-2-H-tetrazolium (monosodium salt) and 0.4mM. After adding the solution containing 5-bromo-4-chloro-3-indolyl phosphate p-toluidine salt, the absorbance in 450 nm was measured.

In order to check the accuracy of the genotype determination by this method, 50 persons' DNA sample was chosen at random, and the nucleotide sequence of the PCR-restriction enzyme fragment length polymorphism method or the PCR product was performed directly. The genotype determined by the allyl specific primers probe measurement system also in which sample was the same as that of what was determined by an PCR-restriction enzyme fragment length polymorphism method or sequencing of DNA.

[0074]

Statistical analysis in the following related analyses was conducted as follows. clinical data -- between a restenosis lesion and non-restenosis lesions -- unpaired Student's t test or -- It compared using Mann-Whitney U test. Qualitative data It authorized by chi-square test. Allyl frequency It is chi-square test whether it presumed by gene counting method and has deviated from the Hardy-Weinberg balance. It authorized. This invention persons conducted multi-paragraph logistic regression analysis which amended the risk factor. The restenosis is used as a subordinate factor and they are age, body mass index (BMI), and a smoking situation. (0= un-smoking, 1= smoking) Metabolic turnover factor (career nothing of 0= diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and hyperuricemia, those with 1= career) Genotype of each polymorphism was used as the independent factor. Each genotype was analyzed by dominant (dominance), recessive (recessiveness), and an additive (addition) genetic model, and computed P value, an odds ratio, and a 95% confidence interval. By combination genotype analysis, it is stepwise forward selection method of logistic regression analysis. The odds ratio about each genotype was computed.

[0075]

<Example 3> Selection of the polymorphism relevant to the after [a coronary artery plasty] restenosis, and development of an after [a coronary artery plasty] restenosis diagnosing method

In a previous report, this invention persons are 451 men (219 myocardial infarction) about the related analysis of 71 candidate-gene 112 polymorphism and myocardial infarction. 232 contrast and 458 women (226 myocardial infarction) 232 contrast was followed (Yamada.). Y, Izawa H, and Ichihara S, et al. Genetic risk diagnosis. system for myocardial. infarction developed by a large scale association study of 112 gene polymorphisms in 5061 individuals (in press). Although it found out that it was connected with the onset of myocardial infarction by a woman by this research in relation to [in 18 single nucleotide polymorphism] 19 pieces at a male, in those polymorphism groups, the candidate gene of the after [a coronary artery plasty] restenosis was also contained (see drawing 1, drawing 2, and drawing 5). In this example, large-scale related analysis of 2391 coronary lesions was conducted about

relation with such single nucleotide polymorphism, the balloon extension postoperative restenosis, or the restenosis in the stent.

[0076]

The background data of all the 2391 considered coronary lesions (male 1620 lesion, female 771 lesion) is shown in drawing 6 and drawing 7. Hypertension and diabetic frequency were intentionally high at the restenosis lesion as compared with the non-restenosis lesion, and age was [in / at a male / the balloon plasty] intentionally low at the restenosis lesion as compared with the non-restenosis lesion. In stent insertion, the frequency of smoking, diabetes mellitus, and hyperuricemia was intentionally high at the restenosis lesion as compared with the non-restenosis lesion, and age was intentionally low at the restenosis lesion as compared with the non-restenosis lesion (drawing 6). The frequency of age, smoking, and diabetes mellitus was [in / at a woman / the balloon plasty] intentionally high at the restenosis lesion as compared with the non-restenosis lesion. In stent insertion, the frequency of age and diabetes mellitus was intentionally high at the restenosis lesion as compared with the non-restenosis lesion, and smoking, hypertension, and the frequency of hyperuricemia were intentionally low at the restenosis lesion as compared with the non-restenosis lesion (drawing 7). In the woman, in the balloon plasty, the frequency of the right coronary artery was intentionally high at the restenosis lesion as compared with the non-restenosis lesion, and the frequency of the left circumflex branch was intentionally low at the restenosis lesion as compared with the non-restenosis lesion. In stent insertion, the frequency of the left anterior descendance was intentionally high at the restenosis lesion as compared with the non-restenosis lesion (drawing 7).

[0077]

In the related analysis of male 19 polymorphism, female 18 polymorphism, and the after [a coronary artery plasty] restenosis, Age, BMI and smoking, hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, By the multi-paragraph logistic regression analysis which amended the frequency of hyperuricemia, by a balloon extension way to each man and woman Six pieces, Five polymorphism showed the restenosis and significant relation by stent insertion (drawing 8 shows the example of a male and drawing 9 shows the data of a female example). (either dominant or a recessive genetic model is $P < 0.05$)

This invention persons performed stepwise forward selection method of multi-paragraph logistic regression analysis (drawing 10, drawing 11). In this method, dominant or a recessive genetic model was adopted based on the P value (low P value) in relation with the after [a coronary artery plasty] restenosis of each polymorphism shown in drawing 8 and drawing 9. The locus on the chromosome of these genes is shown in drawing 10 and drawing 11. Although the locus of a tumor necrosis factor alpha gene and a platelet activating factor acetyl hydrolase gene was close, relation was not observed in distribution of the genotype in both polymorphism. Similarly, although the locus of plasminogen activator inhibitor 1 gene and a parao KISONAZE gene was close, relation was not observed in distribution of the genotype in both polymorphism. A male is shown in drawing 12, drawing 13, and drawing 16 A, and the odds ratio of the balloon extension way by the combination genotype computed by Stepwise forward selection method or the restenosis after stent insertion is shown in drawing 14, drawing

15, and drawing 16 B about a woman. a male -- the combination genotype (ApoE (3932 T->C) polymorphism.) of five polymorphism The maximum odds ratio of the balloon extension postoperative restenosis was set to 10.55 by GPIa (1648 A->G) polymorphism, TNFalpha (-863 C->A) polymorphism, G-protein beta3 (825 C->T) polymorphism, and ApoC-III (-482 C->T) polymorphism (drawing 12 and drawing 16 A). By the combination genotype of six polymorphism which furthermore added another polymorphism (AGT (-6 G->A) polymorphism), the maximum odds ratio of the balloon extension postoperative restenosis was set to 15.09 (drawing 16 A). the same -- a male -- the combination genotype (TSP -- 4 (1186 G->C) polymorphism) of five polymorphism The maximum odds ratio of the restenosis in the stent was set to 6.64 by TNFalpha (-863 C->A) polymorphism, TM (2136 C->T) polymorphism, TPO (5713 A->G) polymorphism, and PAF-AH (994 G->T) polymorphism (drawing 13 and drawing 16 A). a woman -- the combination genotype (E selectin (561 A->C) polymorphism.) of five polymorphism FABP2 The maximum odds ratio of the balloon extension postoperative restenosis was set to 37.43 by polymorphism (2445 G->A), GPIbalpha (1018 C->T) polymorphism, PAI1 (-668/4G ->5G) polymorphism, and PON (584 G->A) polymorphism (drawing 14 and drawing 16 B). By the combination genotype of six polymorphism which furthermore added another polymorphism (ApoE (3932 T->C) polymorphism), the maximum odds ratio of the balloon extension postoperative restenosis was set to 44.54 (drawing 16 B). the same -- a woman -- the combination genotype (PAI -- 1 (-668/4G ->5G) polymorphism) of five polymorphism The maximum odds ratio of the restenosis in the stent was set to 117.83 by ApoC-III (-482 C->T) polymorphism, PON (584 G->A) polymorphism, GPIbalpha (1018 C->T) polymorphism, and ApoE (3932 T->C) polymorphism (drawing 15 and drawing 16 B).

[0078]

As mentioned above, the balloon extension postoperative restenosis and five single nucleotide polymorphism were connected [man and woman] with the restenosis in the stent by six single nucleotide polymorphism by multi-paragraph logistic regression analysis. Namely, this invention persons perform 19 pieces by a male, and conduct [relation / of 18 single nucleotide polymorphism and after / a coronary artery plasty / restenosis] large-scale related analysis about 2391 coronary lesions by a woman, In each man and woman, five polymorphism relevant to six pieces and the restenosis in the stent for the polymorphism relevant to the balloon extension postoperative restenosis was identified. Furthermore, By stepwise forward selection method of multi-paragraph logistic regression analysis. The gene risk diagnostic method of the after [a coronary artery plasty] restenosis using the combination genotype which the maximum odds ratio presents 117.83 by 44.54 and the restenosis in the stent by 15.09 and the restenosis in the stent in the male balloon extension postoperative restenosis at 6.64 and the female balloon extension postoperative restenosis. It developed.

[0079]

The main causes of the balloon extension way restenosis are chronic remodeling of a coronary artery, The main causes of the restenosis in the stent are neointimal thickening (et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD). a serial intravascular. ultrasound study. Circulation 1996;94:35-43.; Hoffmann R, Mintz GS, Dussallant GR, and et al. Patterns and. mechanisms of in-stent

restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:1247-54. This invention persons considered the relation of the single nucleotide polymorphism of 19 men and 18 women, and the after [a coronary artery plasty] restenosis based on comprehensive viewpoints, such as vascular biology, blood platelets and leucocyte biology, a fibrinolysis system, and another lipid and sugar and metabolic turnover factor. The gene cluster relevant to the restenosis actually had a variegated role in the symptoms. The gene relevant to the balloon extension postoperative restenosis Vascular biology (G-protein beta3 subunit and E selectin), The inflammation (tumor necrosis factor) of a blood vessel, hypertension (angiotensinogen), It had a role in lipid metabolism (the apolipoprotein E, apolipoprotein C-III, the fatty acid binding protein 2, and parao KISONAZE), a platelet function (the glycoprotein Ia and glycoprotein Ibalpha), a fibrinolysis system (plasminogen activator inhibitor 1), etc. The gene relevant to the restenosis in the stent Vascular biology (thrombospondin 4), The inflammation of a blood vessel (the tumor necrosis factor alpha and platelet activating factor acetyl hydrolase), It had a role in lipid metabolism (the apolipoprotein E, apolipoprotein C-III, and parao KISONAZE), a platelet function (thrombomodulin, a thrombopoietin, and glycoprotein Ibalpha), a fibrinolysis system (plasminogen activator inhibitor 1), etc. In a male, one polymorphism (tumor necrosis factor alpha gene) relates to both the balloon extension postoperative restenosis and the restenosis in the stent, In the woman, four polymorphism (plasminogen activator inhibitor 1 gene , a parao KISONAZE gene, a glycoprotein Ibalpha gene, and an apolipoprotein E gene) related to both the balloon extension postoperative restenosis and the restenosis in the stent. The gene risk diagnosing method of this invention the maximum odds ratio of the after [a coronary artery plasty] restenosis, In the balloon extension way restenosis, 15.09 was presented by the male, 44.54 was presented by the woman, by the restenosis in the stent, 6.64 was presented by the male, 117.83 was presented by the woman, and the greatest odds ratio in the related analysis reported until now was shown.

[0080]

The inside of 15 polymorphism relevant to the after [a coronary artery plasty] restenosis, Apolipoprotein E (van Bockxmeer.) FM, Mamotte CDS, and Gibbons. FR and Taylor RR. Apolipoprotein epsilon4 homozygosity: a determinant of restenosis after coronary angioplasty. *Atherosclerosis* 1994;110:195-202., Angiotensinogen 0 [Volzke H and] Hertwig S and Rettig R, Motz W. The angiotensinogen. gene 235T variant is. associated with an increased. risk of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Sci* 2000;99:19-25., Plasminogen activator inhibitor 1 (Ortlepp.) JR, Hoffmann R, and Killian. A, Lauscher J, Merkelbach-Brese S, and Hanrath P. The 4G/5 G promoter polymorphism of the plasminogen activator. inhibitor-1 gene and. late luminal loss after coronary stent placement in smoking and nonsmoking patients. *Clin Cardiol* 2001;24:585-591., And E selectin 0 [Rauchhaus M and] Gross M, Schulz S, and et. al. The E-selectin SER123ARG. gene polymorphism and. Relation with the restenosis is reported until now about the gene polymorphism of restenosis after successful coronary angioplasty. *Int J Cardiol* 2002;83:249-257. Glycoprotein Ia gene (von Beckerath.) N, Koch W, and Mehilli J, et al. Glycoprotein. Ia C807T polymorphism. and risk of restenosis. following coronary stenting. *Atherosclerosis* 2001;156:463-468. and G-protein beta3 subunit (et al. G protein von

Beckerath N, Kastrati A, Koch W) beta3 subunit polymorphism. and risk of thrombosis. In the mechanism of the restenosis an and restenosis following coronary stent placement. Atherosclerosis 2000;149:151-155. gene. Although it is thought that it is important (Uematsu T. Inhibition of von Willebrand factor binding to platelet Matsuno H, Kozawa O, Niwa M) et GP Ib by a fractionated. aurointricarboxylic acid. prevents restenosis. after vascular injury. in . [hamster carotid artery.] Circulation 1997;96:1299-304.; Iaccarino G, Smithwick LA, Lefkowitz RJ, and Koch WJ. Targeting G_{beta} gamma signaling. in arterial vascular. smooth muscle proliferation: Contrary to the result of a novel strategy to limit restenosis. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:3945-50. and this invention persons, The relation of those polymorphism and restenosis was not accepted in a former report. About other nine polymorphism, the after [a coronary artery plasty] restenosis and relation are not considered. In those polymorphism, it is the tumor necrosis factor alpha (Clausell N, de Lima VC, Molossi S, and et al. Expression of tumor necrosis factor?). and accumulation of. fibronectin in coronary. artery restenotic lesions. retrieved by atherectomy. Br Heart J 1995;73:534-9. Glycoprotein Iba_{alpha} (Neumann Gawaz M) FJ, Ott I, May A, and Rudiger. S and Schomig A. Changes. in membrane glycoproteins of circulating platelets after coronary stent implantation. Heart 1996;76:166-72. In the symptoms of the restenosis. It is thought that it has an important role.

[0081]

Some of polymorphism examined by this example may be in the polymorphism and linkage disequilibrium of a gene relevant to [truly] the after [a coronary artery plasty] restenosis which exists in the neighborhood. However, this invention persons' result showed that seven genes were Japanese after [a coronary artery plasty] restenosis susceptibility loci by ten pieces and a woman by the male. The combination genotype of such gene polymorphism also showed the useful thing to hereditary risk diagnosis of the balloon extension postoperative restenosis or the restenosis in the stent. It is thought that the gene risk diagnosing method of this invention can contribute not only to the improvement of the quality of a coronary artery disease patient's life but to reduction of health care costs by providing precognition of the after [a coronary artery plasty] restenosis and selection of the most suitable cure with useful information.

[0082]

this invention -- the above -- it is not limited to explanation of an embodiment of the invention and an example at all. It does not deviate from the statement of a claim but various modification modes are also contained in this invention in the range which a person skilled in the art can think out easily.

[0083]

[Effect of the Invention]

According to this invention, the gene polymorphism relevant to the restenosis after a coronary artery plasty is analyzed, and the genotype of a nucleic acid sample is detected. By using the polymorphism information acquired by detection of this genotype, risk diagnosis with high precognition probability can be performed with high degree of accuracy about the restenosis after a coronary artery plasty. That is, this invention serves as an effective means to get to know a risk of the restenosis arising a priori, after giving a specific coronary artery plasty. Therefore, this invention will provide the useful

information for choosing the optimal cure, enables selection of a suitable cure, can have it, and can plan the progression in quality of realization of a high curative effect and a coronary artery disease patient's life. The problem of increase of the cost of medical treatment by repeating an unsuitable therapy can be solved, namely, the great contribution to medical economics is expected. On the other hand, since this invention provides useful information when solving the mechanism which the restenosis produces, it also serves as a way stage very important for establishment of the prophylaxis of the restenosis.

[0084]

[Layout Table]

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] Drawing 1 is the table which summarized 112 gene polymorphism examined in the screening related analysis in an example.

[Drawing 2] Drawing 2 is the table which summarized 112 gene polymorphism similarly examined in the screening related analysis in an example.

[Drawing 3] In order that drawing 3 may determine genotype in an example. the primer (a top -- from -- order -- the array numbers 31, 32, 33, 28, 29, 30, 16, 17, 18, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 25, 26, 27, 19, 20, 21, 52, 53, 54, 57, 58, 59, 55, and 56) used. It is the table which summarized the conditions of a probe (they are the array numbers 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, and 67 from a top to order), and others. FITC expresses a fluorescein isothiocyanate among a figure, TxR expresses the Texas red, and Biotin expresses biotin, respectively.

[Drawing 4] drawing 4 is the table which summarized the conditions of the primer (a top -- from -- order -- the array numbers 43, 44, 45, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 34, 35, 36, 22, 23, and 24) used in order to determine genotype in an example similarly, and others. FITC expresses a fluorescein isothiocyanate among a figure, TxR expresses the Texas red, and Biotin expresses biotin, respectively.

[Drawing 5] Drawing 5 is the table which summarized the single nucleotide polymorphism examined in the related analysis of an example.

[Drawing 6] Drawing 6 is the table which gathered the background data of male 1620 lesion made into the object of the related analysis in an example. Each data is expressed with average ** standard deviation or %. inside of front, and *1 -- $P < 0.0001$ (receiving without the restenosis) -- *2 expresses $P < 0.001$ (receiving without the restenosis), *3 expresses $P < 0.05$ (receiving without the restenosis), and *4 expresses $P < 0.005$ (receiving without the restenosis), respectively.

[Drawing 7] Drawing 7 is the table which gathered the background data of female 771 lesion made into the object of the related analysis in an example. Each data is expressed with average ** standard deviation or %. inside of front, and *1 -- $P < 0.005$ (receiving without the restenosis) -- *2 expresses $P < 0.05$ (receiving without the restenosis), *3 expresses $P < 0.0001$ (receiving without the restenosis), and *4 expresses $P < 0.001$ (receiving without the restenosis), respectively.

[Drawing 8] Drawing 8 is the gene polymorphism made into the object of related analysis, and the table which summarized the result (example of a male) of multi-paragraph logistic regression analysis.

[Drawing 9] Drawing 9 is the gene polymorphism made into the object of related analysis, and the table which summarized the result (female example) of multi-paragraph logistic regression analysis.

[Drawing 10] Drawing 10 is a table showing the result (example of a male) of having performed step forward selection method of the multi-paragraph logistic regression analysis in the gene polymorphism which is related to the after [a coronary artery plasty] restenosis.

[Drawing 11] Drawing 11 is a table showing the result (female example) of having performed step forward selection method of the multi-paragraph logistic regression analysis in the gene polymorphism which is related to the after [a coronary artery plasty] restenosis.

[Drawing 12] Drawing 12 is a table showing the result of having performed hereditary risk diagnosis of the balloon extension postoperative restenosis using five combination gene polymorphism in a male.

[Drawing 13] Drawing 13 is a table showing the result of having performed hereditary risk diagnosis of the restenosis after stent insertion using five combination gene polymorphism in a male.

[Drawing 14] Drawing 14 is a table showing the result of having performed hereditary risk diagnosis of the balloon extension postoperative restenosis using five combination gene polymorphism in a woman.

[Drawing 15] Drawing 15 is a table showing the result of having performed hereditary risk diagnosis of the restenosis after stent insertion using five combination gene polymorphism in a woman.

[Drawing 16] Drawing 16 is a graph showing the relation of the accumulation odds ratio of the after [a coronary artery plasty] restenosis, and the number of single nucleotide polymorphism. The balloon extension postoperative restenosis is (O), and the restenosis after stent insertion is expressed with (-), and shows relation [in / (A) can be set to a male and / in (B) / a woman]. Each SNP in the balloon extension postoperative restenosis of (A), SNP1: ApoE (3932 T->C) polymorphism, SNP2: GPIa (1648 A->G) polymorphism, SNP3: They are TNFalpha (-863 C->A) polymorphism, SNP4: G-protein beta3 (825 C->T) polymorphism, SNP5: ApoC-III (-482 C->T) polymorphism, and SNP6: AGT (-6 G->A) polymorphism. Each SNP in the restenosis after stent insertion similarly, SNP1: TSP4 (1186 G->C) polymorphism, SNP2: TNFalpha (-863 C->A) polymorphism, SNP3: TM (2136 C->T) polymorphism, SNP4: TPO (5713 A->G) polymorphism, SNP5: P It is AF-AH (994 G->T). Each SNP in the balloon extension postoperative restenosis of (B), SNP1: E selectin (561 A->C) polymorphism and SNP2: FABP2 Polymorphism (2445 G->A), SNP3: GPIbalpha (1018 C->T) polymorphism, SNP4: P A.I. Artificial Intelligence1 (-668/4G ->5G) polymorphism, SNP5: P They are ON (584 G->A) polymorphism and SNP6: ApoE (3932T->CPAI1) polymorphism. Each SNP in the restenosis after stent insertion similarly, SNP1: P A.I. Artificial Intelligence1 (-668/4G ->5G) polymorphism, SNP2: ApoC-III (-482 C->T) polymorphism, SNP3: P They are ON (584 G->A) polymorphism, SNP4: GPIbalpha (1018 C->T) polymorphism, and SNP5: ApoE (3932 T->C) polymorphism.

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-65203

(P2004-65203A)

(43) 公開日 平成16年3月4日(2004. 3. 4)

(51) Int.Cl.⁷

C12N 15/09

C12Q 1/68

F1

C12N 15/00

C12Q 1/68

ZNAA

A

テーマコード(参考)

4B024

4B063

審査請求 未請求 請求項の数 16 O L (全 94 頁)

(21) 出願番号

特願2002-233041(P2002-233041)

(22) 出願日

平成14年8月9日(2002. 8. 9)

(71) 出願人 598091860

財団法人名古屋産業科学研究所

愛知県名古屋市中区栄二丁目10番19号

(71) 出願人 500572649

財団法人岐阜県国際バイオ研究所

岐阜県各務原市那加不動丘1丁目1番地

(74) 代理人 100114362

弁理士 萩野 幹治

(72) 発明者 山田 芳司

愛知県名古屋市緑区ほら貝2-82-3

グロリアス緑区ほら貝702号

(72) 発明者 横田 充弘

愛知県名古屋市緑区神の倉3-98

Fターム(参考) 4B024 AA11 CA01 HA12

4B063 QA12 QA19 QQ02 QQ42 QQ53

QR32 QR55 QS34 QX01

(54) 【発明の名称】 冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法

(57) 【要約】

【課題】高精度で予知確率の高い冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを診断する手段を提供する。

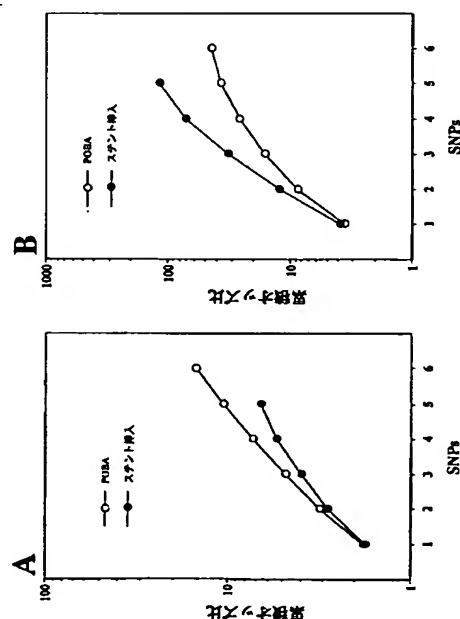
【解決手段】以下の工程を含んでなる方法により冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断を行う。

(i) バルーン拡張術後再狭窄との関連が認められた6個の遺伝子多型、又はステント挿入後再狭窄との関連が認められた5個の遺伝子多型から二つ以上の多型を解析する工程、

(i i) 前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び

(i i i) 決定された遺伝子型から冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求める工程。

【選択図】 図16



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の工程（a）を含んでなる、核酸試料の遺伝子型を検出する方法、

（a）核酸試料における、以下の（1）～（6）からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

- （1）アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号 3 9 3 2 位の多型、
- （2）グリコプロテイン I a 遺伝子の塩基番号 1 6 4 8 位の多型、
- （3）腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号 - 8 6 3 位の多型、
- （4）G-プロテイン β 3 サブユニット遺伝子の 8 2 5 位の多型、
- （5）アポリポプロテイン C-1 1 1 遺伝子の塩基番号 - 4 8 2 位の多型、及び
- （6）アンジオテンシノーゲン遺伝子の塩基番号 - 6 位の多型。

10

【請求項 2】

以下の工程（b）を含んでなる、核酸試料の遺伝子型を検出する方法、

（b）核酸試料における、以下の（7）～（11）からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

- （7）トロンボスポンジン 4 遺伝子の塩基番号 1 1 8 6 位の多型、
- （8）腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号 - 8 6 3 位の多型、
- （9）トロンボモジュリン遺伝子の塩基番号 2 1 3 6 位の多型、
- （10）トロンボポイエチン遺伝子の塩基番号 5 7 1 3 位の多型、及び
- （11）血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の塩基番号 9 9 4 位の多型。

20

【請求項 3】

以下の工程（c）を含んでなる、核酸試料の遺伝子型を検出する方法、

（c）核酸試料における、以下の（12）～（17）からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

- （12）E-セレクトイン遺伝子の塩基番号 5 6 1 位の多型、
- （13）脂肪酸結合タンパク質 2 遺伝子の塩基番号 2 4 4 5 位の多型、
- （14）グリコプロテイン I b α 遺伝子の塩基番号 1 0 1 8 位の多型、
- （15）プラスミノーゲン活性化因子インヒビター 1 遺伝子の塩基番号 - 6 6 8 位の多型

（16）パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号 5 8 4 位の多型、及び

30

（17）アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号 3 9 3 2 位の多型。

【請求項 4】

以下の工程（d）を含んでなる、核酸試料の遺伝子型を検出する方法、

（d）核酸試料における、以下の（18）～（22）からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

- （18）プラスミノーゲン活性化因子インヒビター 1 遺伝子の塩基番号 - 6 6 8 位の多型
- （19）アポリポプロテイン C-1 1 1 遺伝子の塩基番号 - 4 8 2 位の多型、
- （20）パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号 5 8 4 位の多型、
- （21）グリコプロテイン I b α 遺伝子の塩基番号 1 0 1 8 位の多型、及び
- （22）アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号 3 9 3 2 位の多型。

40

【請求項 5】

以下の工程（i）～（i i i）を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法、

（i）核酸試料における、以下の（1）～（6）からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

- （1）アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号 3 9 3 2 位の多型、
- （2）グリコプロテイン I a 遺伝子の塩基番号 1 6 4 8 位の多型、
- （3）腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号 - 8 6 3 位の多型、
- （4）G-プロテイン β 3 サブユニット遺伝子の 8 2 5 位の多型、
- （5）アポリポプロテイン C-1 1 1 遺伝子の塩基番号 - 4 8 2 位の多型、及び

50

(6) アンギオテンシノーゲン遺伝子の塩基番号－6位の多型、

(i i) 前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び

(i i i) 決定された遺伝子型から冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求める工程。

【請求項6】

以下の工程(i v)～(v i)を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法、
(i v) 核酸試料における、以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

(7) トロンボスポンジン4遺伝子の塩基番号1186位の多型、

(8) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号－863位の多型、

(9) トロンボモジュリン遺伝子の塩基番号2136位の多型、

(10) トロンボポイエチン遺伝子の塩基番号5713位の多型、及び

(11) 血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の塩基番号994位の多型、

(v) 前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び

(v i) 決定された遺伝子型から冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求める工程。

【請求項7】

以下の工程(v i i)～(i x)を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法、

(v i i) 核酸試料における、以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

(12) E-セレクトイン遺伝子の塩基番号561位の多型、

(13) 脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の塩基番号2445位の多型、

(14) グリコプロテインI b α 遺伝子の塩基番号1018位の多型、

(15) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号－668位の多型

(16) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型、及び

(17) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型、

(v i i i) 前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び

(i x) 決定された遺伝子型から冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求める工程。

【請求項8】

以下の工程(x)～(x i i)を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法、
(x) 核酸試料における、以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

(18) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号－668位の多型

(19) アポリポプロテインC-III遺伝子の塩基番号－482位の多型、

(20) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型、

(21) グリコプロテインI b α 遺伝子の塩基番号1018位の多型、及び

(22) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型、

(x i) 前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び

(x i i) 決定された遺伝子型から冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求める工程。

【請求項9】

以下の(1)～(6)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

(1) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型を解析するための核酸、

(2) グリコプロテインI a遺伝子の塩基番号1648位の多型を解析するための核酸、

(3) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号－863位の多型を解析するための核酸、

(4) G-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位の多型を解析するための核酸、

10

20

30

40

50

(5) アポリポプロテイン C-I I I 遺伝子の塩基番号-482位の多型を解析するための核酸、及び

(6) アンジオテンシノーゲン遺伝子の塩基番号-6位の多型を解析するための核酸。

【請求項10】

以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

(7) トロンボスポンジン4遺伝子の塩基番号1186位の多型を解析するための核酸、

(8) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863位の多型を解析するための核酸、

(9) トロンボモジュリン遺伝子の塩基番号2136位の多型を解析するための核酸、

(10) トロンボポイエチン遺伝子の塩基番号5713位の多型を解析するための核酸、
及び

(11) 血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の塩基番号994位の多型を解析するための核酸。

【請求項11】

以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

(12) E-セレクチン遺伝子の塩基番号561位の多型を解析するための核酸、

(13) 脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の塩基番号2445位の多型を解析するための核酸、

(14) グリコプロテイン I b α 遺伝子の塩基番号1018位の多型を解析するための核酸、
20

(15) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号-668位の多型を解析するための核酸、

(16) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型を解析するための核酸、及び

(17) アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号3932位の多型を解析するための核酸

。

【請求項12】

以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

(18) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号-668位の多型
を解析するための核酸、
30

(19) アポリポプロテイン C-I I I 遺伝子の塩基番号-482位の多型を解析するための核酸、

(20) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型を解析するための核酸、(2

1) グリコプロテイン I b α 遺伝子の塩基番号1018位の多型を解析するための核酸、
及び

(22) アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号3932位の多型を解析するための核酸

。

【請求項13】

以下の(1)～(7)からなるグループより選択される二つ以上の核酸が不溶性支持体に
固定されてなる固定化核酸、
40

(1) アポリポプロテイン E 遺伝子の塩基番号3932位の多型を解析するための核酸、

(2) グリコプロテイン I a 遺伝子の塩基番号1648位の多型を解析するための核酸、

(3) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863位の多型を解析するための核酸、

(4) G-プロテイン β 3 サブユニット遺伝子の825位の多型を解析するための核酸、

(5) アポリポプロテイン C-I I I 遺伝子の塩基番号-482位の多型を解析するための核酸、及び

(6) アンジオテンシノーゲン遺伝子の塩基番号-6位の多型を解析するための核酸。

【請求項14】

以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の核酸が不溶性支持体
50

に固定されてなる固定化核酸、

(7) トロンボスポンジン4遺伝子の塩基番号1186位の多型を解析するための核酸、

(8) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863位の多型を解析するための核酸、

(9) トロンボモジュリン遺伝子の塩基番号2136位の多型を解析するための核酸、

(10) トロンボポイエチン遺伝子の塩基番号5713位の多型を解析するための核酸、

及び

(11) 血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の塩基番号994位の多型を解析するための核酸。

【請求項15】

以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の核酸が不溶性支持体に固定されてなる固定化核酸、 10

(12) E-セレクトイン遺伝子の塩基番号561位の多型を解析するための核酸、

(13) 脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の塩基番号2445位の多型を解析するための核酸、

(14) グリコプロテインIb α 遺伝子の塩基番号1018位の多型を解析するための核酸、

(15) プラスミノゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号-668位の多型を解析するための核酸、

(16) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型を解析するための核酸、及び

(17) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型を解析するための核酸 20

。

【請求項16】

以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の核酸が不溶性支持体に固定されてなる固定化核酸、

(18) プラスミノゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号-668位の多型を解析するための核酸、

(19) アポリポプロテインC-I I I遺伝子の塩基番号-482位の多型を解析するための核酸、

(20) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型を解析するための核酸、(2

1) グリコプロテインIb α 遺伝子の塩基番号1018位の多型を解析するための核酸、 30

及び

(22) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型を解析するための核酸

。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は冠動脈形成術後の再狭窄に関連する遺伝子を利用した検出方法に関する。詳しくは冠動脈形成術後の再狭窄に関連する複数の遺伝子の多型を利用した検出方法及び該方法に用いられるキットに関する。冠動脈形成術後の再狭窄のリスク診断として本発明を利用することができる。 40

【0002】

【従来技術】

冠動脈形成術は冠動脈疾患の治療として広く行われているが、再狭窄が大きな問題である

(McBride W, Lange RA, Hillis LD. Restenosis after successful coronary angioplasty. Pathophysiology and prevention. N Engl J Med 1998; 318: 1734-7.)。冠動脈内ステントの使用により再狭窄の頻度は減少したが、依然として10-20%の再狭窄が認められる(Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-sten 50

t implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:489-95.)。高血圧・糖尿病・高脂血症・不安定狭心症・高度冠動脈狭窄および長い狭窄病変などの多くの臨床所見・血管造影所見が冠動脈形成術後再狭窄のリスクを増加させることが報告されてきたが (Hirshfeld JW Jr, Schwartz JS, Jugo R, et al. Restenosis after coronary angioplasty: a multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. The M 10
-HEART Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:647-56. ; Weintraub WS, Kosinski AS, Brown CL 3rd, King SB 3rd. Can restenosis after coronary angioplasty be predicted from clinical variables? *J Am Coll Cardiol* 1993;21:6-14. ; Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:979-8 20
9. ; Violaris AG, Melkert R, Serruys PW. Long-term luminal renarrowing after successful elective coronary angioplasty of total occlusions. A quantitative angiographic analysis. *Circulation* 1995;91:2140-50.)、再狭窄の分子メカニズムは未だ不明である。ヒトの血管内超音波による研究から、バルーン拡張術では慢性リモデリング (血管収縮) が主要なメカニズムであり (Mintz GS, Popma JJ, Piccard AD, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound 30
study. *Circulation* 1996;94:35-43.)、ステント内再狭窄では新生内膜の肥厚が最も重要なメカニズムであることが報告された (Hoffmann R, Mintz GS, Dussailant GR, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94:1247-54.)。冠動脈形成術後再狭窄を予防するための一つの方法は再狭窄感受性遺伝子を同定することである。今までにゲノム疫学的研究によりアンギオテンシン変換酵素 (Amant C, Bauters C, Bodart J-C, et al. D allele 40
of the angiotensin I-converting enzyme is a major risk factor for restenosis after coronary stenting. *Circulation* 1997;96:56-60. ; Ribichini F, Steffenino G, Dellavalle A, et al. Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme: a major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis. *Circulation* 1998;97:147-154.)、アンギオテンシノーゲン (Volzke H, Hertwig S, Rettig R, Motz W. The angiotensinogen g 50

ene 235T variant is associated with an increased risk of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty.

Clin Sci 2000;99:19-25.)、アポリポタンパクE (van Bockxmeer FM, Mamotte CDS, Gibbons FR, Taylor RR. Apolipoprotein ε4 homozygosity—a determinant of restenosis after coronary angioplasty. Atherosclerosis 1994;110:195-202.)、血小板糖タンパクIIa (Walter DH, Schachinger V, Elsner M, Dimmeler S, Zeiher AM. Platelet glycoprotein IIa polymorphisms and risk of coronary stent thrombosis. Lancet 1997;350:1217-1219.)、ストロメライシン-1 (Humphries S, Bauters C, Meirhaeghe A, Luong L, Bertrand M, Amouyel P. The 5A6A polymorphism in the promoter of the stromelysin-1 (MMP3) as a risk factor for restenosis. Eur Heart J 2002;23:721-725.)などの遺伝子多型とバルーン拡張術後再狭窄あるいはステント内再狭窄との関連が報告されているが、再狭窄感受性遺伝子は未だ十分に同定されていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

以上のように、今までに数多くの遺伝子多型と冠動脈形成術後再狭窄との関連解析が行われてきた。しかし多くの研究についてはその意義について一定の見解は得られていない。その主な理由は多くの研究においては対象集団の大きさが十分でないことと、遺伝子多型のみならず環境因子が人種間で異なっていることに起因する。さらに、たとえ再狭窄との関連が認められたとしても、大規模集団における解析では相対危険度（オッズ比）が低いのが一般的である。

本発明は以上の背景に鑑みなされたものであって、その目的は高精度で予知確率の高い冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを診断する手段を提供することである。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、以上の目的を達成するために数種類の公的データベースを用いて冠動脈硬化、冠動脈攣縮、高血圧、糖尿病、高脂血症などとの関連が推定される71遺伝子を抜粋し、遺伝子の機能変化との関連が予想されるものなどを中心に112多型を選択した。続いて、この71遺伝子112多型に関して心筋梗塞との関連解析を心筋梗塞445例と対照464例について行い、男性で19個、女性で18個の一塩基多型（SNP: single nucleotide polymorphism）が心筋梗塞発症と関連することを見出したが（Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, et al. Genetic risk diagnosis system for myocardial infarction developed by a large scale association study of 112 gene polymorphisms in 5061 individuals (in press).）、それらの多型群の中には冠動脈形成術後再狭窄の候補遺伝子も含まれていた。そこで、これらのSNPと冠動脈形成術後再狭窄との関連について大規模関連解析を行った。その結果、冠動脈形成術後再狭窄と関連するSNPを男性で10個、女性で7個同定することに成功した。更に、これらの多型を組み合わせることで解析することにより、多因子ロジスティック回帰分析のstepwise forward selection methodによって、冠動脈形成術後再狭窄の最大オッズ比が、バルーン拡張術後再狭窄においては男性で15.09、女性で44.54を呈し、ステント内再狭窄では男性で6.

64、女性で117.83を呈し、過去に報告された関連解析の中で最大のオッズ比を示した。この結果から、これらのSNPの中から複数のSNPを選択し、各SNPを解析した結果を組み合わせるといけば、信頼性が高く、予知確率の高い冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断が行えるとの知見が得られた。本発明は以上の知見に基づくものであって、次の構成を提供する。

[1] 以下の工程(a)を含んでなる、核酸試料の遺伝子型を検出する方法、

(a) 核酸試料における、以下の(1)～(6)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

- (1) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型、
- (2) グリコプロテインIa遺伝子の塩基番号1648位の多型、
- (3) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863位の多型、
- (4) G-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位の多型、
- (5) アポリポプロテインC-III遺伝子の塩基番号-482位の多型、及び
- (6) アンジオテンシノーゲン遺伝子の塩基番号-6位の多型。

10

[2] 以下の工程(b)を含んでなる、核酸試料の遺伝子型を検出する方法、

(b) 核酸試料における、以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

- (7) トロンボスポンジン4遺伝子の塩基番号1186位の多型、
- (8) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863位の多型、
- (9) トロンボモジュリン遺伝子の塩基番号2136位の多型、
- (10) トロンボポイエチン遺伝子の塩基番号5713位の多型、及び
- (11) 血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の塩基番号994位の多型。

20

[3] 以下の工程(c)を含んでなる、核酸試料の遺伝子型を検出する方法、

(c) 核酸試料における、以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

- (12) E-セレクトイン遺伝子の塩基番号561位の多型、
- (13) 脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の塩基番号2445位の多型、
- (14) グリコプロテインIb α 遺伝子の塩基番号1018位の多型、
- (15) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号-668位の多型

30

(16) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型、及び

(17) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型。

[4] 以下の工程(d)を含んでなる、核酸試料の遺伝子型を検出する方法、

(d) 核酸試料における、以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

(18) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号-668位の多型

(19) アポリポプロテインC-III遺伝子の塩基番号-482位の多型、

(20) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型、

(21) グリコプロテインIb α 遺伝子の塩基番号1018位の多型、及び

40

(22) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型。

[5] 以下の工程(i)～(iii)を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法、

(i) 核酸試料における、以下の(1)～(6)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

- (1) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型、
- (2) グリコプロテインIa遺伝子の塩基番号1648位の多型、
- (3) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863位の多型、
- (4) G-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位の多型、
- (5) アポリポプロテインC-III遺伝子の塩基番号-482位の多型、及び

50

(6) アンギオテンシノーゲン遺伝子の塩基番号－6位の多型。

(i i) 前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び

(i i i) 決定された遺伝子型から冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求める工程。

[6] 以下の工程(i v)～(v i)を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法、

(i v) 核酸試料における、以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

(7) トロンボスポンジン4遺伝子の塩基番号1186位の多型、

(8) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号－863位の多型、

(9) トロンボモジュリン遺伝子の塩基番号2136位の多型、

(10) トロンボポイエチン遺伝子の塩基番号5713位の多型、及び

(11) 血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の塩基番号994位の多型。

(v) 前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び

(v i) 決定された遺伝子型から冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求める工程。

[7] 以下の工程(v i i)～(i x)を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法、

(v i i) 核酸試料における、以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

(12) E-セレクトイン遺伝子の塩基番号561位の多型、

(13) 脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の塩基番号2445位の多型、

(14) グリコプロテインI b α 遺伝子の塩基番号1018位の多型、

(15) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号－668位の多型

、

(16) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型、及び

(17) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型、

(v i i i) 前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び

(i x) 決定された遺伝子型から冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求める工程。

[8] 以下の工程(x)～(x i i)を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法、

(x) 核酸試料における、以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程、

(18) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号－668位の多型

、

(19) アポリポプロテインC-I I I 遺伝子の塩基番号－482位の多型、

(20) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型、

(21) グリコプロテインI b α 遺伝子の塩基番号1018位の多型、及び

(22) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型、

(x i) 前記工程によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び

(x i i) 決定された遺伝子型から冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求める工程。

[9] 以下の(1)～(6)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

(1) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型を解析するための核酸、

(2) グリコプロテインI a 遺伝子の塩基番号1648位の多型を解析するための核酸、

(3) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号－863位の多型を解析するための核酸、

(4) G-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位の多型を解析するための核酸、

(5) アポリポプロテインC-I I I 遺伝子の塩基番号－482位の多型を解析するための核酸、及び

10

20

30

40

50

(6) アンジオテンシノーゲン遺伝子の塩基番号-6位の多型を解析するための核酸。

[10] 以下の(7)~(11)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

(7) トロンボスポンジン4遺伝子の塩基番号1186位の多型を解析するための核酸、

(8) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863位の多型を解析するための核酸、

(9) トロンボモジュリン遺伝子の塩基番号2136位の多型を解析するための核酸、

(10) トロンボポイエチン遺伝子の塩基番号5713位の多型を解析するための核酸、及び

(11) 血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の塩基番号994位の多型を解析するための核酸。

10

[11] 以下の(12)~(17)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

(12) E-セレクトイン遺伝子の塩基番号561位の多型を解析するための核酸、

(13) 脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の塩基番号2445位の多型を解析するための核酸、

(14) グリコプロテインIb α 遺伝子の塩基番号1018位の多型を解析するための核酸、

(15) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号-668位の多型を解析するための核酸、

(16) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型を解析するための核酸、及び

20

(17) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型を解析するための核酸。

[12] 以下の(18)~(22)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

(18) プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号-668位の多型を解析するための核酸、

(19) アポリポプロテインC-I I I遺伝子の塩基番号-482位の多型を解析するための核酸、

(20) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型を解析するための核酸、(2

1) グリコプロテインIb α 遺伝子の塩基番号1018位の多型を解析するための核酸、及び

30

(22) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型を解析するための核酸。

[13] 以下の(1)~(7)からなるグループより選択される二つ以上の核酸が不溶性支持体に固定されてなる固定化核酸、

(1) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型を解析するための核酸、

(2) グリコプロテインIa遺伝子の塩基番号1648位の多型を解析するための核酸、

(3) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863位の多型を解析するための核酸、

(4) G-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位の多型を解析するための核酸、

(5) アポリポプロテインC-I I I遺伝子の塩基番号-482位の多型を解析するための核酸、及び

40

(6) アンジオテンシノーゲン遺伝子の塩基番号-6位の多型を解析するための核酸。

[14] 以下の(7)~(11)からなるグループより選択される二つ以上の核酸が不溶性支持体に固定されてなる固定化核酸、

(7) トロンボスポンジン4遺伝子の塩基番号1186位の多型を解析するための核酸、

(8) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の塩基番号-863位の多型を解析するための核酸、

(9) トロンボモジュリン遺伝子の塩基番号2136位の多型を解析するための核酸、

(10) トロンボポイエチン遺伝子の塩基番号5713位の多型を解析するための核酸、及び

(11) 血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の塩基番号994位の多型を解析

50

するための核酸。

〔15〕 以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の核酸が不溶性支持体に固定されてなる固定化核酸、

(12) E-セレクトリン遺伝子の塩基番号561位の多型を解析するための核酸、

(13) 脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の塩基番号2445位の多型を解析するための核酸、

(14) グリコプロテインIb α 遺伝子の塩基番号1018位の多型を解析するための核酸、

(15) プラスミノゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号-668位の多型を解析するための核酸、

(16) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型を解析するための核酸、及び

(17) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型を解析するための核酸

10

。〔16〕 以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の核酸が不溶性支持体に固定されてなる固定化核酸、

(18) プラスミノゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の塩基番号-668位の多型を解析するための核酸、

(19) アポリポプロテインC-I I I遺伝子の塩基番号-482位の多型を解析するための核酸、

(20) パラオキシナーゼ遺伝子の塩基番号584位の多型を解析するための核酸、(2

20

1) グリコプロテインIb α 遺伝子の塩基番号1018位の多型を解析するための核酸、及び

(22) アポリポプロテインE遺伝子の塩基番号3932位の多型を解析するための核酸

。【0005】

【発明の実施の形態】

本発明の第1の局面は核酸試料の遺伝子型を検出する方法に関し、その一態様は以下の(1)～(6)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程を含むことを特徴とする。他の態様としては、以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程を含むことを特徴とする。更に他の態様としては、以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程を含むことを特徴とする。更に他の態様としては、以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析する工程を含むことを特徴とする。尚、以上の工程の結果得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定することにより冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを求めることができる。

30

(1) アポリポプロテインE (Apolipoprotein E) 遺伝子の塩基番号3932位の多型：3932T \rightarrow C (以下、「ApoE(3932T \rightarrow C)多型」ともいう)

(2) グリコプロテインIa (Glycoprotein Ia) 遺伝子の塩基番号1648位の多型：1648A \rightarrow G (以下、「GPIa(1648A \rightarrow G)多型」ともいう)

40

(3) 腫瘍壊死因子 α (Tumornecrosis factor- α) 遺伝子の塩基番号-863位の多型：-863C \rightarrow A (以下、「TNF α (-863C \rightarrow A)多型」ともいう)

(4) G-プロテイン β 3サブユニット (G-protein β 3 subunit) 遺伝子の塩基番号825位の多型：825C \rightarrow T (以下、「G-プロテイン β 3(825C \rightarrow T)多型」ともいう)

(5) アポリポプロテインC-I I I (Apolipoprotein C-I I I) 遺伝子の塩基番号-482位の多型：-482C \rightarrow T (以下、「ApoC-I I I(-482C \rightarrow T)多型」ともいう)

(6) アンギオテンシノーゲン (Angiotensinogen) 遺伝子の塩基番号-

50

6位の多型：-6G→A（以下、「AGT（-6G→A）多型」ともいう）

（7）トロンボスポンジン4（Thrombospondin 4）遺伝子の塩基番号1186位の多型：1186G→C（以下、「TSP4（1186G→C）多型」ともいう）

（8）腫瘍壊死因子 α （Tumor necrosis factor- α ）遺伝子の塩基番号-863位の多型：-863C→A（以下、「TNF α （-863C→A）多型」ともいう）

（9）トロンボモジュリン（Thrombomodulin）遺伝子の塩基番号2136位の多型：2136C→T（以下、「TM（2136C→T）多型」ともいう）

（10）トロンボポイエチン（Thrombopoietin）遺伝子の塩基番号5713位の多型：5713A→G（以下、「TPO（5713A→G）多型」ともいう） 10

（11）血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ（Platelet-activating factor acetylhydrolase）遺伝子の塩基番号994位の多型：994G→T（以下、「PAF-AH（994G→T）多型」ともいう）

（12）E-セレクトイン（E-selectin）遺伝子の塩基番号561位の多型：561A→C（以下、「Eセレクトイン（561A→C）多型」ともいう）

（13）脂肪酸結合タンパク質2（Fatty acid-binding protein 2）遺伝子の塩基番号2445位の多型：2445G→A（以下、「FABP2（2445G→A）多型」ともいう）

（14）グリコプロテインIb α （Glycoprotein Ib α ）遺伝子の塩基番号1018位の多型：1018C→T（以下、「GPIb α （1018C→T）多型」ともいう） 20

（15）プラスミノゲン活性化因子インヒビター1（Plasminogen activator inhibitor-1）遺伝子の塩基番号-668位の多型：-668/4G→5G（以下、「PAI1（-668/4G→5G）多型」ともいう）

（16）パラオキシナーゼ（Paraoxonase）遺伝子の塩基番号584位の多型：584G→A（以下、「PON（584G→A）多型」ともいう）

（17）アポリポプロテインE（Apolipoprotein E）遺伝子の塩基番号3932位の多型：3932T→C（以下、「ApoE（3932T→C）多型」ともいう） 30

（18）プラスミノゲン活性化因子インヒビター1（Plasminogen activator inhibitor-1）遺伝子の塩基番号-668位の多型：-668/4G→5G（以下、「PAI1（-668/4G→5G）多型」ともいう）

（19）アポリポプロテインC-III（Apolipoprotein C-III）遺伝子の塩基番号-482位の多型：-482C→T（以下、「ApoC-III（-482C→T）多型」ともいう）

（20）パラオキシナーゼ（Paraoxonase）遺伝子の塩基番号584位の多型：584G→A（以下、「PON（584G→A）多型」ともいう）

（21）グリコプロテインIb α （Glycoprotein Ib α ）遺伝子の塩基番号1018位の多型：1018C→T（以下、「GPIb α （1018C→T）多型」ともいう） 40

（22）アポリポプロテインE（Apolipoprotein E）遺伝子の塩基番号3932位の多型：3932T→C（以下、「ApoE（3932T→C）多型」ともいう）

【0006】

以上において3932T→Cのような表記は、当該塩基番号位置の多型が矢印の前又は後の塩基である二つの遺伝子型からなることを意味する。但し、-668/4G→5Gは塩基番号-668位から3'方向にG（グアニン）が連続して4個存在する遺伝子型と5個存在する遺伝子型からなる多型を意味する。

【0007】

各遺伝子における塩基番号は公共のデータベースであるGenBank (NCBI) に登録されている公知の配列を基準として表される。尚、配列番号1の塩基配列 (Accession No. M10065 J03053 J03054: Human apolipoprotein E (epsilon-4 allele) gene, complete cds) において3932番目の塩基がアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基に相当する。同様に配列番号2の塩基配列 (Accession No. X17033 M28249: Human mRNA for integrin alpha-2 subunit) において1648番目の塩基がグリコプロテインIa遺伝子の1648位塩基に相当し、配列番号3の塩基配列 (Accession No. L11698: Homo sapiens tumor necrosis factor alpha gene, promoter region) において197番目の塩基が腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基に相当し、配列番号4の塩基配列 (Accession No. M31328: Human guanine nucleotide-binding protein beta-3 subunit mRNA, complete cds) において831番目の塩基がG-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位塩基に相当し、配列番号5の塩基配列 (Accession No. X13367: Human DNA for apolipoprotein C-II I 5'-flank) において936番目の塩基がアポリポプロテインC-II I遺伝子の-482位塩基に相当し、配列番号6の塩基配列 (Accession No. X15323: H. sapiens angiotensinogen gene 5' region and exon 1) において463番目の塩基がアンジオテンシノーゲン遺伝子の-6位塩基に相当し、配列番号7の塩基配列 (Accession No. Z19585: H. sapiens mRNA for thrombospondin-4) において1186番目の塩基がトロンボスポンジン4遺伝子の1186位塩基に相当し、配列番号8の塩基配列 (Accession No. D00210: Homo sapiens gene for thrombomodulin precursor, complete cds) において2136番目の塩基がトロンボモジュリン遺伝子の2136位塩基に相当し、配列番号9の塩基配列 (Accession No. L36051: Human thrombopoietin gene, complete cds) において5753番目の塩基がトロンボポイエチン遺伝子の5713位塩基に相当し、配列番号10の塩基配列 (Accession No. U20157: Human platelet-activating factor acetylhydrolase mRNA, complete cds) において996番目の塩基が血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の994位塩基に相当し、配列番号11の塩基配列 (Accession No. M24736: Human endothelial leukocyte adhesion molecule 1 (ELAM-1) mRNA, complete cds) において561番目の塩基がE-セレクチン遺伝子の561位塩基に相当し、配列番号12の塩基配列 (Accession No. M18079 J03465: Human, intestinal fatty acid binding protein gene, complete cds, and an Alu repetitive element.) において2445番目の塩基が脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の2445位塩基に相当し、配列番号13の塩基配列 (Accession No. J02940: Human platelet glycoprotein Ib alpha chain mRNA, complete cds) において524番目の塩基がグリコプロテインIb α 遺伝子の1018位塩基に相当し、配列番号14の塩基配列 (Accession No. X13323: Human gene for plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) 5'-flank and exon 1) において131番目の塩基がプラスミノゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の-668位塩基に相当し、配列番号15の塩基配列 (Accession No. M63012:

H. sapiens serum paraoxonase (PON) mRNA, complete cds)において584番目の塩基がパラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基に相当する。

【0008】

本発明において「多型を解析する」とは、解析対象の遺伝子多型について核酸試料がどのような遺伝子型を有するかを調べることを意味し、多型が存在する位置の塩基（塩基配列）を調べることに同義である。典型的には、ApoE(3932T→C)多型の解析を例に採れば、核酸試料におけるアポリポプロテインEの遺伝子型がCC(3932位塩基が両アレル共にCのホモ接合体)、TC(3932位塩基がTのアレルとCのアレルとのヘテロ接合体)、及びTT(3932位塩基が両アレル共にTのホモ接合体)の中のいずれ

10

【0009】

上記の(1)～(6)の多型は、後述の実施例で示されるように、バルーン拡張術を受けた日本人男性を対象とした解析において冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクの判定に利用することが特に有効と認められた多型である。従ってこれらの多型を解析対象とすることは、冠動脈形成術としてバルーン拡張術を対象とし、被験者として男性（特に日本人男性）を採用するときに、より高精度で予知確率の高い診断を可能とする。

同様に、上記の(7)～(11)の多型は、後述の実施例で示されるように、ステント挿入を行った日本人男性を対象とした解析において冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクの判定に利用することが特に有効と認められた多型である。従ってこれらの多型を解析対象とすることは、冠動脈形成術としてステント挿入を対象とし、被験者として男性（特に日本人男性）を採用するときに、より高精度で予知確率の高い診断を可能とする。

20

【0010】

同様に、上記の(12)～(17)の多型は、後述の実施例で示されるように、バルーン拡張術を受けた日本人女性を対象とした解析において冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクの判定に利用することが特に有効と認められた多型である。従ってこれらの多型を解析対象とすることは、冠動脈形成術としてバルーン拡張術を対象とし、被験者として女性（特に日本人女性）を採用するときに、より高精度で予知確率の高い診断を可能とする。

同様に、上記の(18)～(22)の多型は、後述の実施例で示されるように、ステント挿入を行った日本人女性を対象とした解析において冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクの判定に利用することが特に有効と認められた多型である。従ってこれらの多型を解析対象とすることは、冠動脈形成術としてステント挿入を対象とし、被験者として女性（特に日本人女性）を採用するときに、より高精度で予知確率の高い診断を可能とする。

30

【0011】

ここで、原則的には解析する多型の数の増加に比例して核酸試料の遺伝子型がより細かく分類され、これによって一層予知確率の高い冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクの診断を行うことができる。かかる見地から、上記の(1)～(6)の多型の中でより多くの多型を解析して遺伝子型を検出することが好ましい。従って、(1)～(6)のすべての多型を解析することが最も好ましい。五つ以下の多型を組み合わせる遺伝子型の検出を行う場合には、後述の実施例で示されるオッズ比の高い多型を優先的に選択して用いることが好ましい。例えば五つの多型を組み合わせるのであれば、オッズ比が上位である五つの多型、即ち(1)、(2)、(3)、(4)、及び(5)を選択することが好ましい。同様に、例えば四つの多型を組み合わせるのであれば(1)、(3)、(4)、及び(5)を選択することが好ましい。同様に、例えば三つの多型を組み合わせるのであれば(1)、(3)、及び(4)を選択することが好ましい。

40

【0012】

(7)～(11)の多型から選択される二つ以上の多型を解析する場合も同様に、これらすべての多型、即ち五つの多型を解析することが最も好ましい。四つ以下の多型を組み合わせる遺伝子型の検出を行う場合には、後述の実施例で示されるオッズ比の高い多型を優先的に選択して用いることが好ましい。例えば四つの多型を組み合わせるのであれば

50

ば、オッズ比が上位である四つの多型、即ち(7)、(8)、(9)、及び(10)を選択することが好ましい。同様に、例えば三つの多型を組み合わせる用いるのであれば(7)、(8)、及び(9)を選択することが好ましい。同様に、例えば二つの多型を組み合わせる用いるのであれば(7)及び(8)を選択することが好ましい。

【0013】

(12)～(17)の多型から選択される二つ以上の多型を解析する場合も同様に、これらすべての多型、即ち六つの多型を解析することが最も好ましい。五つ以下の多型を組み合わせる用いる遺伝子型の検出を行う場合には、後述の実施例で示されるオッズ比の高い多型を優先的に選択して用いることが好ましい。例えば五つの多型を組み合わせる用いるのであれば、オッズ比が上位である五つの多型、即ち(12)、(13)、(14)、(15) 10、及び(16)を選択することが好ましい。同様に、例えば四つの多型を組み合わせる用いるのであれば(12)、(13)、(14)、及び(15)を選択することが好ましい。同様に、例えば三つの多型を組み合わせる用いるのであれば(12)、(13)、及び(14)を選択することが好ましい。

【0014】

(18)～(22)の多型から選択される二つ以上の多型を解析する場合も同様に、これらすべての多型、即ち五つの多型を解析することが最も好ましい。四つ以下の多型を組み合わせる用いる遺伝子型の検出を行う場合には、後述の実施例で示されるオッズ比の高い多型を優先的に選択して用いることが好ましい。例えば四つの多型を組み合わせる用いるのであれば、オッズ比が上位である四つの多型、即ち(18)、(19)、(20)、及び(2 20、1)を選択することが好ましい。同様に、例えば三つの多型を組み合わせる用いるのであれば(18)、(19)、及び(20)を選択することが好ましい。同様に、例えば二つの多型を組み合わせる用いるのであれば(18)及び(19)を選択することが好ましい。

【0015】

各遺伝子多型を解析する方法は特に限定されるものではなく、例えばアリル特異的プライマー(及びプローブ)を用い、PCR法による増幅、及び増幅産物の多型を蛍光又は発光によって解析する方法や、PCR(polymerase chain reaction)法を利用したPCR-RFLP(restriction fragment length polymorphism:制限酵素断片長多型)法、PCR-SSCP(single strand conformation polymorphism:単鎖高次構造多型)法(Orita, M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A., 86, 2766-2770(1989)等)、PCR-SSO(specific sequence oligonucleotide:特異的配列オリゴヌクレオチド)法、PCR-SSO法とドットハイブリダイゼーション法を組み合わせたASO(allele specific oligonucleotide:アレル特異的オリゴヌクレオチド)ハイブリダイゼーション法(Saik i, Nature, 324, 163-166(1986)等)、又はTaqMan-PCR法(Livak, KJ, Genet Anal, 14, 143(1999) 40、Morris, T. et al., J. Clin. Microbiol., 34, 2933(1996))、Invader法(Lyamichiev V et al., Nat Biotechnol, 17, 292(1999))、プライマー伸長法を用いたMALDI-TOF/MS(matrix)法(Haff LA, Smirnov IP, Genome Res 7, 378(1997))、RCA(rolling cycle amplification)法(Lizardi PM et al., Nat Genet 19, 225(1998))、DNAチップ又はマイクロアレイを用いた方法(Wang DG et al., Science 280, 1077(1998)等)、プライマー伸長法、サザンブロットハイブリダイゼーション法、ドットハイブリダイゼーション法(Southern, E., J. Mol. Biol. 98, 503-517(1975))等、公知の方法を採用できる。さらに 50

、解析対象の多型部分を直接シーケンスすることにより解析してもよい。尚、これらの方法を任意に組み合わせて多型解析を行ってもよい。

【0016】

核酸試料が少量の場合には、検出感度ないし精度の面からPCR法を利用した方法（例えば、PCR-RFLP法）により解析することが好ましい。また、PCR法又はPCR法を応用した方法などの遺伝子増幅法により核酸試料を予め増幅（核酸試料の一部領域の増幅を含む）した後、上記いずれかの解析方法を適用することもできる。

一方、多数の核酸試料を解析する場合には、アリルト異的PCR法、アリルト異的ハイブリダイゼーション法、TaqMan-PCR法、Invader法、プライマー伸長法を用いたMALDI-TOF/MS (matrix) 法、RCA (rolling circle amplification) 法、又はDNAチップ又はマイクロアレイを用いた方法等、多数の検体を比較的短時間で解析することが可能な解析方法を用いることが特に好ましい。

【0017】

以上の方法では、各方法に応じたプライマーやプローブ等の核酸（本発明において、「多型解析用核酸」ともいう）が使用される。多型解析用核酸の例としては、解析対象の多型を含む遺伝子において、当該多型部位を含む一定領域（部分DNA領域）に相補的な配列を有する核酸を挙げることができる。また、解析対象の多型を含む遺伝子において、当該多型部位を含む一定領域（部分DNA領域）に相補的な配列を有し、当該多型部分を含むDNAフラグメントを特異的に増幅できるように設計された核酸（プライマー）を挙げることができる。このような核酸としては、例えばアポリボプロテインE遺伝子の3932位の多型が解析対象の場合には、3932位の塩基がT（チミン）であるアポリボプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は3932位の塩基がC（シトシン）であるアポリボプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸が該当する。

【0018】

多型解析用核酸の他の具体例としては、解析対象の多型部位がいずれかの遺伝子型である場合にのみ、当該多型部位を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットを挙げることができる。より具体的には、解析対象の多型部位を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、多型部位がいずれかの遺伝子型であるアンチセンス鎖の当該多型部位を含む部分DNA領域に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーとセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーからなる核酸セットを例示することができる。このような核酸セットとしては、アポリボプロテインE遺伝子の3932位の多型が解析対象の場合には、アポリボプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、3932位塩基がT（チミン）であるアポリボプロテインE遺伝子のアンチセンス鎖において3932位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーとセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーからなる核酸セット、又は3932位塩基がC（シトシン）であるアポリボプロテインE遺伝子のアンチセンス鎖において3932位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーとセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーからなる核酸セットが該当する。ここで、増幅される部分DNA領域の長さはその検出に適した範囲で適宜設定され、例えば50bp～200bp、好ましくは80bp～150bpである。より具体的には、例えばApoe (3932T→C) 多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。尚、以下の配列の下線部は多型に対応する部分を表す。また、配列中のNはA、T、C、及びGのいずれかであることを意味する。

アンチセンスプライマー

GGACATGGAGGACGTNCG：配列番号16、又は

10

20

30

40

50

CGGACATGGAGGACGTNTG : 配列番号 17

センスプライマー

CGCGGTACTGCAACCAGGC : 配列番号 18

【0019】

同様に、GPIa (1648A→G) 多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

GAGTCTACCTGTTTACTATCAANAA : 配列番号 19、又は

GAGTCTACCTGTTTACTATCAANGA : 配列番号 20

アンチセンスプライマー

A.CCAGTACTAAAGCAAATTAACCT : 配列番号 21

【0020】

同様に、TNFα (-863C→A) 多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

アンチセンスプライマー

GGCCCTGTCTTTCGTTAANGG : 配列番号 22、又は

ATGGCCCTGTCTTTCGTTAANTTG : 配列番号 23

センスプライマー

CCAGGGCTATGGAAGTCGAGTATC : 配列番号 24

【0021】

同様に、G-プロテインβ3 (825C→T) 多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

TCTGCGGCAATCACGTNCG : 配列番号 25、又は

TCTGCGGCAATCACGTNTG : 配列番号 26

アンチセンスプライマー

GAATAGTAGGCGGCCACTGA : 配列番号 27

【0022】

同様に、Apoc-III (-482C→T) 多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

CGGAGCCACTGATGCNCG : 配列番号 28、又は

CGGAGCCACTGATGCNTG : 配列番号 29

アンチセンスプライマー

TGTTTGGAGTAAAGGCACAGAA : 配列番号 30

【0023】

同様に、AGT (-6G→A) 多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

アンチセンスプライマー

CGGCAGCTTCTTCCCNCG : 配列番号 31、又は

CGGCAGCTTCTTCCCNTG : 配列番号 32

センスプライマー

CCACCCCTCAGCTATAAATAGG : 配列番号 33

【0024】

同様に、TSP4 (1186G→C) 多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

CGAGTTGGGAACGCACNCT : 配列番号 34、又は

CGAGTTGGGAACGCACNGT : 配列番号 35

アンチセンスプライマー

10

20

30

40

50

GGTCTGCACTGACATTGATGAG : 配列番号 36

【0025】

同様に、TM (2136C→T) 多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

CCCGACTCGGCCCTTNC : 配列番号 37、又は

CCCGACTCGGCCCTTNT : 配列番号 38

アンチセンスプライマー

GTCACAGTCGGTGCCAAATGT : 配列番号 39

【0026】

同様に、TPO (5713A→G) 多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

CCGACATCAGCATTTGTCTNA : 配列番号 40、又は

CCGACATCAGCATTTGTCTNG : 配列番号 41

アンチセンスプライマー

CTGCAGGGAAGGGAGCTGT : 配列番号 42

【0027】

同様に、PAF-AH (994G→T) 多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

TTCTTTTGTGGTGGAGCAACNG : 配列番号 43、又は

ATTCTTTTGTGGTGGAGCAACNT : 配列番号 44

アンチセンスプライマー

TCTTACCTGAATCTCTGATCTTCA : 配列番号 45

【0028】

同様に、Eセレクトイン (561A→C) 多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

アンチセンスプライマー

ACATTCACCGTGGCCANT : 配列番号 46、又は

CATTCACCGTGGCCANG : 配列番号 47

センスプライマー

AGCTGCTGTACCAATACATCC : 配列番号 48

【0029】

同様に、FABP2 (2445G→A) 多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

TCACAGTCAAAGAATCAAAGNG : 配列番号 49、又は

ATTCAAGTCAAAGAATCAAAGNAC : 配列番号 50

アンチセンスプライマー

CAAAAACAACCTTCAATGTTTCGA : 配列番号 51

【0030】

同様に、GPIba (1018C→T) 多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

CCCAGGGCTCCTGN : 配列番号 52、又は

CCCAGGGCTCCTGNT : 配列番号 53

アンチセンスプライマー

TGAGCTTCTCCAGCTTGGGTG : 配列番号 54

【0031】

10

20

30

40

50

同様に、P A I 1 (- 6 6 8 / 4 G → 5 G) 多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

G G C A C A G A G A G A G T C T G G A C A C G : 配列番号 5 5

アンチセンスプライマー

G G C C G C C T C C G A T G A T A C A : 配列番号 5 6

【 0 0 3 2 】

同様に、P O N (5 8 4 G → A) 多型解析用の核酸プライマーとして次の配列を有するものを例示できる。

センスプライマー

A C C C A A A T A C A T C T C C C A G G A N C G : 配列番号 5 7、又は

A A C C C A A A T A C A T C T C C C A G G N C T : 配列番号 5 8

アンチセンスプライマー

G A A T G A T A T T G T T G C T G T G G G A C : 配列番号 5 9

【 0 0 3 3 】

一方、プローブの具体例として以下のものを挙げることができる。

A p o c - I I I (- 4 8 2 C → T) 多型解析用プローブとして

A G C C A C T G A T G C N C G G T C T : 配列番号 6 0、又は

A G C C A C T G A T G C N T G G T C T : 配列番号 6 1。

【 0 0 3 4 】

E セレクション (5 6 1 A → C) 多型解析用プローブとして

C A C C G T G G C C A N T G C A G G A T : 配列番号 6 2、又は

C A C C G T G G C C A N G G C A G G A T : 配列番号 6 3。

【 0 0 3 5 】

F A B P 2 (2 4 4 5 G → A) 多型解析用プローブとして

G A A T C A A G N G C T T T T C G A A A C A T T : 配列番号 6 4、又は

G A A T C A A G N A C T T T T C G A A A C A T T : 配列番号 6 5。

【 0 0 3 6 】

P A I 1 (- 6 6 8 / 4 G → 5 G) 多型解析用プローブとして

T G G A C A C G T G G G G G A G T C A G : 配列番号 6 6、又は

T G G A C A C G T G G G G A G T C A G C : 配列番号 6 7。

【 0 0 3 7 】

以上の核酸プライマー、核酸プローブは単なる一例であって、核酸プライマーであれば目的の増幅反応を支障なく行える限度において、他方核酸プローブであれば目的のハイブリダイゼーション反応を支障なく行える限度において一部の塩基配列に改変が施されたものであってもよい。ここでの「一部の改変」とは、塩基の一部が欠失、置換、挿入及び／又は付加されていることを意味する。改変にかかる塩基数は、例えば 1 ～ 7 個、好ましくは 1 ～ 5 個、更に好ましくは、 1 ～ 3 個である。尚、このような改変は、原則として多型部位に対応する塩基以外の部分において行われる。ただし、解析対象の多型が P A I 1 (- 6 6 8 / 4 G → 5 G) 多型の場合には、多型部位に対応する塩基の一部を改変して得られる核酸をプライマー又はプローブとして用いることも可能である。

【 0 0 3 8 】

多型解析用核酸 (プローブ、プライマー) には、解析方法に応じて適宜 D N A 断片又は R N A 断片が用いられる。多型解析用核酸の塩基長はそれぞれの機能が発揮される長さであればよく、プライマーとして用いられる場合の塩基長の例としては 1 0 ～ 5 0 b p 程度、好ましくは 1 5 ～ 4 0 b p 程度、更に好ましくは 1 5 ～ 3 0 b p 程度である。

尚、プライマーとして用いられる場合には増幅対象に特異的にハイブリダイズし、目的の D N A フラグメントを増幅することができる限り鋳型となる配列に対して多少のミスマッチがあってもよい。プローブの場合も同様に、検出対象の配列と特異的なハイブリダイズが行える限り、検出対象の配列に対して多少のミスマッチがあってもよい。ミスマッチの

10

20

30

40

50

程度としては、1～数個、好ましくは1～5個、更に好ましくは1～3個である。

多型解析用核酸（プライマー、プローブ）はホスホジエステル法など公知の方法によって合成することができる。尚、多型解析用核酸の設計、合成等に関しては成書（例えば、Molecular Cloning, Third Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York）を参考にすることができる。

【0039】

本発明における多型解析用核酸を予め標識物質で標識しておくことができる。このような標識化核酸を用いることにより、例えば増幅産物の標識量を指標として多型の解析を行うことができる。また、多型を構成する各遺伝子型の遺伝子における部分DNA領域をそれぞれ特異的に増幅するように設計された2種類のプライマーを互いに異なる標識物質で標識しておけば、増幅産物から検出される標識物質及び標識量によって核酸試料の遺伝子型を判別できる。このような標識化プライマーを用いた検出方法の具体例としては、多型を構成する各遺伝子型のセンス鎖にそれぞれ特異的にハイブリダイズする2種類の核酸プライマー（アリル特異的センスプライマー）をフルオレセインイソチシアネートとテキサスレッドでそれぞれ標識し、これら標識化プライマーとアンチセンス鎖に特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーとを用いて多型部位を含む部分DNA領域を増幅し、得られた増幅産物における各蛍光物質の標識量を測定して多型を検出する方法を挙げることができる。尚、ここでのアンチセンスプライマーを例えばビオチンで標識しておけば、ビオチンとアビジンとの特異的な結合を利用して増幅産物の分離を行うことができる。

【0040】

多型解析用核酸の標識に用いられる標識物質としては ^{32}P などの放射性同位元素、フルオレセインイソチシアネート、テトラメチルローダミンイソチシアネート、テキサスレッドなどの蛍光物質を例示でき、標識方法としてはアルカリフォスファターゼ及びT4ポリヌクレオチドキナーゼを用いた5'末端標識法、T4 DNAポリメラーゼやKlenow断片を用いた3'末端標識法、ニックトランスレーション法、ランダムプライマー法（Molecular Cloning, Third Edition, Chapter 9, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York）などを例示できる。

【0041】

以上の多型解析用核酸を不溶性支持体に固定化した状態で用いることもできる。固定化に使用する不溶性支持体をチップ状、ビーズ状などに加工しておけば、これら固定化核酸を用いて多型の解析をより簡便に行うことができる。

【0042】

核酸試料は、被験者の血液、皮膚細胞、粘膜細胞、毛髪等から公知の抽出方法、精製方法を用いて調製することができる。多型解析対象の遺伝子を含むものであれば、任意の長さのゲノムDNAを核酸試料として用いることができる。また、必ずしも解析対象の遺伝子のすべてが一の核酸上に存在する核酸試料を用いる必要はない。即ち、本発明の核酸試料としては、解析対象の遺伝子のすべてが一の核酸上に存在しているもの、解析対象の遺伝子が二以上の核酸上に分かれて存在しているもののいずれをも用いることができる。尚、核酸試料において解析対象の遺伝子が完全な状態（即ち、遺伝子の全長が存在する状態）でなくても、少なくとも解析される多型部位が存在している限りにおいて断片的、部分的な状態であってもよい。

【0043】

各遺伝子多型の解析は遺伝子多型ごとに、又は複数若しくは全部を同時に行う。前者の場合としては、例えば被験者から得た核酸試料を解析対象の多型の数に合わせて分注し、各多型の解析を個別に行う。後者の場合としては、例えばDNAチップまたはマイクロアレイによって行うことができる。尚、ここでいう同時とは解析過程のすべての操作が同時に行われることのみを意味するのではなく、一部の操作（例えば、核酸増幅操作、プローブのハイブリダイズ、又は検出）が同時に行われる場合も含む。

【0044】

解析対象の遺伝子の転写産物であるmRNAを利用して各遺伝子の多型を解析することもできる。例えば、被験者の血液、尿等から解析対象である遺伝子のmRNAを抽出、精製した後、ノーザンブロット法(Molecular Cloning, Third Edition, 7.42, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York)、ドットブロット法(Molecular Cloning, Third Edition, 7.46, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York)、RT-PCR法(Molecular Cloning, Third Edition, 8.46, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York)、DNAチップ(DNAアレイ)を用いた方法などを実行することにより、mRNAを出発材料として多型解析を行うことができる。

10

【0045】

さらに、上記の多型の中でアミノ酸の変化を伴うものについては、解析対象の遺伝子の発現産物を用いて多型解析を行うこともできる。この場合、多型部位に対応するアミノ酸を含んでいる限り、部分タンパク質、部分ペプチドであっても解析用試料として用いることができる。

【0046】

このような遺伝子の発現産物を用いて解析する方法としては、多型部位のアミノ酸を直接分析する方法、又は立体構造の変化を利用して免疫学的に分析する方法などが挙げられる。前者としては、周知のアミノ酸配列分析法(エドマン法を利用した方法)を用いることができる。後者としては、多型を構成するいずれかの遺伝子型を有する遺伝子の発現産物に特異的な結合活性を有するモノクローナル抗体又はポリクローナル抗体を用いた、ELISA法(酵素結合免疫吸着定量法)、ラジオイムノアッセイ、免疫沈降法、免疫拡散法などを用いることができる。

20

【0047】

以上説明した本発明の検出方法を実行することにより得られる多型情報は、冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクの診断に利用することができる。即ち、本発明は以上の検出方法によって得られる多型情報から核酸試料の遺伝子型を決定する工程、及び決定された核酸試料の遺伝子型から遺伝的リスクを求める工程を含んでなる、冠動脈形成術後再狭窄のリスク診断方法も提供する。ここでの遺伝子型の決定は、典型的には、検出対象の多型に関して核酸試料の両アレルがいずれの遺伝子型をそれぞれ有するかを決定することである。ApoE(3932T→C)多型が検出対象である場合を例に採れば、典型的には核酸試料におけるアポリポプロテインEの遺伝子型がTT(3932位塩基が両アレル共にTのホモ接合体)、CT(3932位塩基がTのアレルとCのアレルとのヘテロ接合体)、及びCC(3932位塩基が両アレル共にCのホモ接合体)の中のいずれであるかを決定することである。

30

【0048】

後述の実施例で得られた結果を考慮すれば、高精度かつ予知確率の高い冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクの診断を可能とするために、例えばApoE(3932T→C)多型であれば核酸試料の遺伝子型がCC又はTCのいずれかであるか、それともTTであるかが決定される。同様に、GPIIa(1648A→G)多型であればGGであるか、それともAG又はAAのいずれかであるか、TNFα(-863C→A)多型であればAA又はCAのいずれかであるか、それともCCであるか、G-プロテインβ3(825C→T)多型であればTTであるか、それともCT又はCCのいずれかであるか、ApoC-III(-482C→T)多型であればTT又はCTのいずれかであるか、それともCCであるか、或はTTであるか、それともCT又はCCのいずれかであるか、AGT(-6G→A)多型であればAA又はGAのいずれかであるか、それともGGであるか、TSP4(1186G→C)多型であればCC又はGCのいずれかであるか、それともGGであるか、TM(2136C→T)多型であればTT又はCTのいずれかであるか、それともCC

40

50

であるか、T P O (5 7 1 3 A → G) 多型であれば G G であるか、それとも A G 又は A A のいずれかであるか、P A F - A H (9 9 4 G → T) 多型であれば T T 又は G T のいずれかであるか、それとも G G であるか、E セレクション (5 6 1 A → C) 多型であれば C C 又は A C のいずれかであるか、それとも A A であるか、F A B P 2 (2 4 4 5 G → A であれば A A 又は G A のいずれかであるか、それとも G G であるか、G P I b α (1 0 1 8 C → T) 多型であれば T T 又は C T のいずれかであるか、それとも C C であるか、P A I 1 (- 6 6 8 / 4 G → 5 G) 多型であれば 5 G / 5 G 又は 4 G / 5 G のいずれかであるか、それとも 4 G / 4 G であるか、P O N (5 8 4 G → A) 多型であれば A A 又は G A のいずれか、それとも G G であるかが決定される。

【 0 0 4 9 】

冠動脈形成術後再狭窄の遺伝的リスクを診断することにより、冠動脈形成術後に再狭窄を生ずるおそれの程度 (生じ易さ) が予測される。即ち、本発明の診断方法によって冠動脈形成術後に再狭窄を生ずるリスクの評価が行える。このような評価を行えることは、事前に適切な治療法の選択を可能とすることから臨床上極めて有意義である。

【 0 0 5 0 】

本発明で得られる再狭窄の発生に関連する遺伝情報を利用して、冠動脈形成術後の再狭窄発生率を低下させることができる。例えば、本発明の診断方法を実施した結果、解析対象の多型が再狭窄の発生リスクを高める遺伝子型であった場合に、当該多型について発症リスクの低い遺伝子型を有する遺伝子を生体内に導入すれば、当該遺伝子の発現によって再狭窄の発生リスクが低減することを期待できる。再狭窄発生リスクの高い遺伝子型を有する遺伝子の m R N A に対するアンチセンス鎖を導入し、当該 m R N A の発現を抑制することによっても同様の効果が期待される。

【 0 0 5 1 】

このような遺伝子等の生体への導入は、例えば遺伝子導入用プラスミド又はウイルスベクターを用いた方法、エレクトロポレーション (Potter, H. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 81, 7161-7165 (1984))、超音波マイクロバブル (Lawrie, A., et al. Gene Therapy 7, 2023-2027 (2000))、リポフェクション (Felgner, P. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 84, 7413-7417 (1984))、マイクロインジェクション (Graessmann, M. & Graessmann, A., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 73, 366-370 (1976)) 等の方法により行うことができる。これらの方法を利用した遺伝子等の導入は生体に対して直接的 (in vivo 法) 又は間接的 (ex vivo 法) に行うことができる。

また、予め遺伝子等をコーティングした (遺伝子導入用プラスミドやウイルスベクターに保持させたものなどをコーティングしてもよい) スtent等の器具を用いて冠動脈形成術と同時に、又は冠動脈形成後に以上のような遺伝子導入を行うこともできる。

【 0 0 5 2 】

本発明の第 2 の局面は、上述した本発明の検出方法又は診断方法に使用されるキット (遺伝子型検出用キット、又は冠動脈形成術後再狭窄診断用キット) を提供する。かかるキットには上記の (1) ~ (6) の多型からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析するための核酸 (多型解析用核酸) が含まれる。他の態様としては上記の (7) ~ (11) の多型からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析するための核酸 (多型解析用核酸) を含んでキットが構築される。更に他の態様としては上記の (12) ~ (17) の多型からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析するための核酸 (多型解析用核酸) を含んでキットが構築される。更に他の態様としては上記の (18) ~ (22) の多型からなるグループより選択される二つ以上の多型を解析するための核酸 (多型解析用核酸) を含んでキットが構築される。

多型解析用核酸は、それが適用される解析方法 (上述したアリル特異的核酸等を用いた P

10

20

30

40

50

CR法を利用する方法、PCR-RFLP法、PCR-SSCP、TaqMan-PCR法、Invader法等)において、解析対象の多型部分を含むDNA領域又はそれに対応するmRNAを特異的に増幅できるもの(プライマー)又は特異的に検出できるもの(プローブ)として設計される。以下に本発明において提供されるキットの具体例を示す。

【0053】

以下の(1)～(6)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

(1) 3932位塩基がTであるアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は3932位塩基がCであるアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、

10

(2) 1648位塩基がAであるグリコプロテインIa遺伝子の1648位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は1648位塩基がGであるグリコプロテインIa遺伝子の1648位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、

(3) -863位塩基がCである腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は-863位塩基がAである腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、

(4) 825位塩基がCであるG-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は825位塩基がTであるG-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、

20

(5) -482位塩基がCであるアポリポプロテインC-III遺伝子の-482位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は-482位塩基がTであるアポリポプロテインC-III遺伝子の-482位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、及び

(6) -6位塩基がGであるアンジオテンシノーゲン遺伝子の-6位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は-6位塩基がAであるアンジオテンシノーゲン遺伝子の-6位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸。

以上では、(1)～(6)からなるグループから二つ以上の核酸を選択してキットを構成しているが、(1)～(6)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸を選択してキットを構成してもよい。例えば、(1)～(5)からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比とP値を考慮して選択される上位5位までの多型を解析するための核酸セット)より二つ以上の核酸を選択してキットを構成したり、

30

(1)、(3)、(4)、及び(5)からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸)より二つ以上の核酸を選択してキットを構成することができる。

【0054】

以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

(7) 1186位塩基がGであるトロンボスポンジン4遺伝子の1186位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は1186位塩基がCであるトロンボスポンジン4遺伝子の1186位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、

40

(8) -863位塩基がCである腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は-863位塩基がAである腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、

(9) 2136位塩基がCであるトロンボモジュリン遺伝子の2136位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は2136位塩基がTであるトロンボモジュリン遺伝子の2136位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、

(10) 5713位塩基がAであるトロンボポイエチン遺伝子の5713位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は5713位塩基がGであるトロンボポイエチン遺伝子の5713位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、及び

50

(11) 994 位塩基が G である血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の 994 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は 994 位塩基が T である血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の 994 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸。

以上では、(7) ~ (11) からなるグループから二つ以上の核酸を選択してキットを構成しているが、(7) ~ (11) の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸を選択してキットを構成してもよい。例えば、(7) ~ (10) からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位 4 位までの多型を解析するための核酸）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(7) ~ (9) からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位 3 位までの多型を解析するための核酸）より二つ以上の核酸を選択してキットを構成することができる。

【0055】

以下の (12) ~ (17) からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

(12) 561 位塩基が A である E-セレクトイン遺伝子の 561 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は 561 位塩基が C である E-セレクトイン遺伝子の 561 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、

(13) 2445 位塩基が G である脂肪酸結合タンパク質 2 遺伝子の 2445 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は 2445 位塩基が A である脂肪酸結合タンパク質 2 遺伝子の 2445 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、(14) 1018 位塩基が C であるグリコプロテイン I b α 遺伝子の 1018 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は 1018 位塩基が T であるグリコプロテイン I b α 遺伝子の 1018 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、(15) -668 位から 3' 方向に連続して 4 個の G が存在するプラスミノーゲン活性化因子インヒビター 1 遺伝子の該配列部分を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は -668 位から 3' 方向に連続して 5 個の G が存在するプラスミノーゲン活性化因子インヒビター 1 遺伝子の該配列部分を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、

(16) 584 位塩基が G であるパラオキシナーゼ遺伝子の 584 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は 584 位塩基が A であるパラオキシナーゼ遺伝子の 584 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、及び

(17) 3932 位塩基が T であるアポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は 3932 位塩基が C であるアポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸。

以上では、(12) ~ (17) からなるグループから二つ以上の核酸を選択してキットを構成しているが、(12) ~ (17) の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸を選択してキットを構成してもよい。例えば、(12) ~ (16) からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位 5 位までの多型を解析するための核酸）より二つ以上の核酸を選択してキットを構成したり、(12) ~ (15) からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位 4 位までの核酸）より二つ以上の核酸を選択してキットを構成することができる。

【0056】

以下の (18) ~ (22) からなるグループより選択される二つ以上の核酸を含んでなる遺伝子型検出用キット、

(18) -668 位から 3' 方向に連続して 4 個の G が存在するプラスミノーゲン活性化因子インヒビター 1 遺伝子の該配列部分を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸、又は -668 位から 3' 方向に連続して 5 個の G が存在するプラスミノーゲン活性化因子インヒビター 1 遺伝子の該配列部分を含む部分 DNA 領域に相補的な配列を有する核酸

(19) -482 位塩基が C であるアポリポプロテイン C-I I I 遺伝子の -482 位塩

10

20

30

40

50

基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は-482位塩基がTであるアポリポプロテインC-I-I-I遺伝子の-482位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、

(20) 584位塩基がGであるパラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は584位塩基がAであるパラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、

(21) 1018位塩基がCであるグリコプロテインIb α 遺伝子の1018位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は1018位塩基がTであるグリコプロテインIb α 遺伝子の1018位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、及び

(22) 3932位塩基がTであるアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸、又は3932位塩基がCであるアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域に相補的な配列を有する核酸。以上では、(18)～(22)からなるグループから二つ以上の核酸を選択してキットを構成しているが、(18)～(22)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸を選択してキットを構成してもよい。例えば、(18)～(21)からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸)より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(18)～(20)からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比が上位3位までの多型を解析するための核酸)より二つ以上の核酸を選択してキットを構成することができる。

【0057】

以下の(1)～(6)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

(1) 核酸試料中のアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基がTである場合にのみ、該アポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基がCである場合にのみ、該アポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(2) 核酸試料中のグリコプロテインIa遺伝子の1648位塩基がAである場合にのみ、該グリコプロテインIa遺伝子の1648位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のグリコプロテインIa遺伝子の1648位塩基がGである場合にのみ、該グリコプロテインIa遺伝子の1648位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(3) 核酸試料中の腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基がCである場合にのみ、該腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中の腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基がAである場合にのみ、該腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(4) 核酸試料中のG-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位塩基がCである場合にのみ、該G-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のG-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位塩基がTである場合にのみ、該G-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(5) 核酸試料中のアポリポプロテインC-I-I-I遺伝子の-482位塩基がCである場合にのみ、該アポリポプロテインC-I-I-I遺伝子の-482位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のアポリポプロテインC-I-I-I遺伝子の-482位塩基がTである場合にのみ、該アポリポプロテインC-I-I-I遺伝子の-482位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、及び

10

20

30

40

50

(6) 核酸試料中のアンギオテンシノーゲン遺伝子の-6位塩基がGである場合にのみ、該アンギオテンシノーゲン遺伝子の-6位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のアンギオテンシノーゲン遺伝子の-6位塩基がAである場合にのみ、該アンギオテンシノーゲン遺伝子の-6位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット。以上では、(1)～(6)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(1)～(6)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(1)～(5)からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比とP値を考慮して選択される上位5位までの多型を解析するための核酸セット)より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(1)、(3)、(4)、及び(5)からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸セット)より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

10

【0058】

以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

(7) 核酸試料中のトロンボスポンジン4遺伝子の1186位塩基がGである場合にのみ、該トロンボスポンジン4遺伝子の1186位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のトロンボスポンジン4遺伝子の1186位塩基がCである場合にのみ、該トロンボスポンジン4遺伝子の1186位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

20

(8) 核酸試料中の腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基がCである場合にのみ、該腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中の腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基がAである場合にのみ、該腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(9) 核酸試料中のトロンボモジュリン遺伝子の2136位塩基がCである場合にのみ、該トロンボモジュリン遺伝子の2136位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のトロンボモジュリン遺伝子の2136位塩基がTである場合にのみ、該トロンボモジュリン遺伝子の2136位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

30

(10) 核酸試料中のトロンボポイエチン遺伝子の5713位塩基がAである場合にのみ、該トロンボポイエチン遺伝子の5713位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のトロンボポイエチン遺伝子の5713位塩基がGである場合にのみ、該トロンボポイエチン遺伝子の5713位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、及び

(11) 核酸試料中の血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の994位塩基がGである場合にのみ、該血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の994位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中の血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の994位塩基がTである場合にのみ、該血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の994位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット。

40

以上では、(7)～(11)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(7)～(11)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(7)～(10)からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸セット)より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(7)～(9)からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比が上位3位までの多型を解析するための核酸セット)より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

50

【0059】

以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

(12) 核酸試料中のE-セレクトイン遺伝子の561位塩基がAである場合にのみ、該E-セレクトイン遺伝子の561位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のE-セレクトイン遺伝子の561位塩基がCである場合にのみ、該E-セレクトイン遺伝子の561位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(13) 核酸試料中の脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の2445位塩基がGである場合にのみ、該脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の2445位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中の脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の2445位塩基がAである場合にのみ、該脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の2445位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(14) 核酸試料中のグリコプロテインIb α 遺伝子の1018位塩基がCである場合にのみ、該グリコプロテインIb α 遺伝子の1018位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のグリコプロテインIb α 遺伝子の1018位塩基がTである場合にのみ、該グリコプロテインIb α 遺伝子の1018位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、(15) 核酸試料中のプラスミノゲン活性化因子インヒビター1遺伝子において-668位から3'方向にGが4個連続して存在する場合にのみ、プラスミノゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の該配列部分を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のプラスミノゲン活性化因子インヒビター1遺伝子において-668位から3'方向にGが5個連続して存在する場合にのみ、該プラスミノゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の該配列部分を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(16) 核酸試料中のパラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基がGである場合にのみ、該パラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のパラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基がAである場合にのみ、該パラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、及び

(17) 核酸試料中のアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基がTである場合にのみ、アポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基がCである場合にのみ、該アポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット。

以上では、(12)～(17)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(12)～(17)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、

(12)～(16)からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比が上位5位までの多型を解析するための核酸セット)より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(12)～(15)からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸セット)より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

【0060】

以下の(18)～(22)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

(18) 核酸試料中のプラスミノゲン活性化因子インヒビター1遺伝子において-668位から3'方向にGが4個連続して存在する場合にのみ、プラスミノゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の該配列部分を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のプラスミノゲン活性化因子インヒビター1遺伝子

において-668位から3'方向にGが5個連続して存在する場合にのみ、該プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子の該配列部分を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(19) 核酸試料中のアポリポプロテインC-I I I 遺伝子の-482位塩基がCである場合にのみ、該アポリポプロテインC-I I I 遺伝子の-482位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のアポリポプロテインC-I I I 遺伝子の-482位塩基がTである場合にのみ、該アポリポプロテインC-I I I 遺伝子の-482位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(20) 核酸試料中のパラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基がGである場合にのみ、該パラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のパラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基がAである場合にのみ、該パラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、

(21) 核酸試料中のグリコプロテインI b α 遺伝子の1018位塩基がCである場合にのみ、該グリコプロテインI b α 遺伝子の1018位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のグリコプロテインI b α 遺伝子の1018位塩基がTである場合にのみ、該グリコプロテインI b α 遺伝子の1018位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、及び

(22) 核酸試料中のアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基がTである場合にのみ、該アポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット、又は核酸試料中のアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基がCである場合にのみ、該アポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セット。

以上では、(18)～(22)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(18)～(22)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、

(18)～(21)からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸セット)より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(18)～(20)からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比が上位3位までの多型を解析するための核酸セット)より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

【0061】

以下の(1)～(6)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

(1) アポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、3932位塩基がTであるアポリポプロテインE遺伝子において3932位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び/又は3932位塩基がCであるアポリポプロテインE遺伝子において3932位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、アポリポプロテインE遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(2) グリコプロテインI a 遺伝子の1648位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、1648位塩基がAであるグリコプロテインI a 遺伝子において1648位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び/又は1648位塩基がGであるグリコプロテインI a 遺伝子において1648位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、グリコプロテインI a 遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、(3) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸

セットであって、-863位塩基がCである腫瘍壊死因子 α 遺伝子において-863位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマー及び/又は-863位塩基がAである腫瘍壊死因子 α 遺伝子において-863位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、腫瘍壊死因子 α 遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(4) G-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、825位塩基がCであるG-プロテイン β 3サブユニット遺伝子において825位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び/又は825位塩基がTであるG-プロテイン β 3サブユニット遺伝子において825位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、G-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(5) アポリポプロテインC-III遺伝子の-482位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、-482位塩基がCであるアポリポプロテインC-III遺伝子において-482位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び/又は-482位塩基がTであるアポリポプロテインC-III遺伝子において-482位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、アポリポプロテインC-III遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、及び

(6) アンジオテンシノーゲン遺伝子の-6位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、-6位塩基がGであるアンジオテンシノーゲン遺伝子において-6位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマー及び/又は-6位塩基がAであるアンジオテンシノーゲン遺伝子において-6位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、アンジオテンシノーゲン遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、からなる核酸セット。

以上では、(1)～(6)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(1)～(6)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(1)～(5)からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比とP値を考慮して選択される上位5位までの多型を解析するための核酸セット)より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(1)、(3)、(4)、及び(5)からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸セット)より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

【0062】

以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んだ遺伝子型検出用キット、

(7) トロンボスポンジン4遺伝子の1186位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、1186位塩基がGであるトロンボスポンジン4遺伝子において1186位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び/又は1186位塩基がCであるトロンボスポンジン4遺伝子において1186位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、トロンボスポンジン4遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(8) 腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、-863位塩基がCである腫瘍壊死因子 α 遺伝子において-863位塩基を含む部分DNA領域、に対して特異的にハイブリダイズするア

10

20

30

40

50

ンチセンスプライマー及び／又は－８６３位塩基がＡである腫瘍壊死因子 α 遺伝子において－８６３位塩基を含む部分ＤＮＡ領域、に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、腫瘍壊死因子 α 遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(９) トロンボモジュリン遺伝子の２１３６位塩基を含む部分ＤＮＡ領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、２１３６位塩基がＣであるトロンボモジュリン遺伝子において２１３６位塩基を含む部分ＤＮＡ領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は２１３６位塩基がＴであるトロンボモジュリン遺伝子において２１３６位塩基を含む部分ＤＮＡ領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、トロンボモジュリン遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、(１０) トロンボポイエチン遺伝子の５７１３位塩基を含む部分ＤＮＡ領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、５７１３位塩基がＡであるトロンボポイエチン遺伝子において５７１３位塩基を含む部分ＤＮＡ領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は５７１３位塩基がＧであるトロンボポイエチン遺伝子において５７１３位塩基を含む部分ＤＮＡ領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、トロンボポイエチン遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、及び

(１１) 血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の９９４位塩基を含む部分ＤＮＡ領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、９９４位塩基がＧである血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子において９９４位塩基を含む部分ＤＮＡ領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は９９４位塩基がＴである血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子において９９４位塩基を含む部分ＤＮＡ領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット。

以上では、(７)～(１１)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(７)～(１１)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(７)～(１０)からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比が上位４位までの多型を解析するための核酸セット)より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(７)～(９)からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比が上位３位までの多型を解析するための核酸セット)より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

【００６３】

以下の(１２)～(１７)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

(１２) Ｅーセレクトイン遺伝子の５６１位塩基を含む部分ＤＮＡ領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、５６１位塩基がＡであるＥーセレクトイン遺伝子において５６１位塩基を含む部分ＤＮＡ領域、に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマー及び／又は５６１位塩基がＣであるＥーセレクトイン遺伝子において５６１位塩基を含む部分ＤＮＡ領域、に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、Ｅーセレクトイン遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(１３) 脂肪酸結合タンパク質２遺伝子の２４４５位塩基を含む部分ＤＮＡ領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、２４４５位塩基がＧである脂肪酸結合タンパク質２遺伝子において２４４５位塩基を含む部分ＤＮＡ領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は２４４５位塩基がＡである脂肪酸結合タンパク質２遺伝子において２４４５位塩基を含む部分ＤＮＡ領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、脂肪酸結合タンパク質２遺伝子の一部領域に対して特

異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(14) グリコプロテイン I b α 遺伝子の 1018 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、1018 位塩基が C であるグリコプロテイン I b α 遺伝子において 1018 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は 1018 位塩基が T であるグリコプロテイン I b α 遺伝子において 1018 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、グリコプロテイン I b α 遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(15) プラスミノージェン活性化因子インヒビター 1 遺伝子の -668 位における多型部分を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された一組のプライマーと、並びに -668 位から 3' 方向に G が 4 個連続して存在するプラスミノージェン活性化因子インヒビター 1 遺伝子において該配列部分を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするプローブ及び／又は -668 位から 3' 方向に G が 5 個連続して存在するプラスミノージェン活性化因子インヒビター 1 遺伝子において該配列部分を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするプローブと、からなる核酸セット、

(16) パラオキシナーゼ遺伝子の 584 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、584 位塩基が G であるパラオキシナーゼ遺伝子において 584 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は 584 位塩基が A であるパラオキシナーゼ遺伝子において 584 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、パラオキシナーゼ遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、及び

(17) アポリポプロテイン E 遺伝子の 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、3932 位塩基が T であるアポリポプロテイン E 遺伝子において 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は 3932 位塩基が C であるアポリポプロテイン E 遺伝子において 3932 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、アポリポプロテイン E 遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット。

以上では、(12) ~ (17) からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(12) ~ (17) の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(12) ~ (16) からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位 5 位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(12) ~ (15) からなるグループ（後述の実施例においてオッズ比が上位 4 位までの多型を解析するための核酸セット）より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

【0064】

以下の (18) ~ (22) からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

(18) プラスミノージェン活性化因子インヒビター 1 遺伝子の -668 位における多型部分を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された一組のプライマーと、並びに -668 位から 3' 方向に G が 4 個連続して存在するプラスミノージェン活性化因子インヒビター 1 遺伝子において該配列部分を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするプローブ及び／又は -668 位から 3' 方向に G が 5 個連続して存在するプラスミノージェン活性化因子インヒビター 1 遺伝子において該配列部分を含む部分 DNA 領域、に対して特異的にハイブリダイズするプローブと、からなる核酸セット、

(19) アポリポプロテイン C - I I I 遺伝子の -482 位塩基を含む部分 DNA 領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、-482 位塩基が C であるアポリポプロテイン C - I I I 遺伝子において -482 位塩基を含む部分 DNA 領域、に対し

10

20

30

40

50

て特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は－４８２位塩基がＴであるアポリポプロテインＣ－１１１遺伝子において－４８２位塩基を含む部分ＤＮＡ領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、アポリポプロテインＣ－１１１遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(２０) パラオキシナーゼ遺伝子の５８４位塩基を含む部分ＤＮＡ領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、５８４位塩基がＧであるパラオキシナーゼ遺伝子において５８４位塩基を含む部分ＤＮＡ領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は５８４位塩基がＡであるパラオキシナーゼ遺伝子において５８４位塩基を含む部分ＤＮＡ領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、パラオキシナーゼ遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、

(２１) グリコプロテインＩｂα遺伝子の１０１８位塩基を含む部分ＤＮＡ領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、１０１８位塩基がＣであるグリコプロテインＩｂα遺伝子において１０１８位塩基を含む部分ＤＮＡ領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は１０１８位塩基がＴであるグリコプロテインＩｂα遺伝子において１０１８位塩基を含む部分ＤＮＡ領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、グリコプロテインＩｂα遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット、及び

(２２) アポリポプロテインＥ遺伝子の３９３２位塩基を含む部分ＤＮＡ領域を特異的に増幅するように設計された核酸セットであって、３９３２位塩基がＴであるアポリポプロテインＥ遺伝子において３９３２位塩基を含む部分ＤＮＡ領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマー及び／又は３９３２位塩基がＣであるアポリポプロテインＥ遺伝子において３９３２位塩基を含む部分ＤＮＡ領域、に対して特異的にハイブリダイズするセンスプライマーと、アポリポプロテインＥ遺伝子の一部領域に対して特異的にハイブリダイズするアンチセンスプライマーと、からなる核酸セット。

以上では、(１８)～(２２)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(１８)～(２２)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(１８)～(２１)からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比が上位４位までの多型を解析するための核酸セット)より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(１８)～(２０)からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比が上位３位までの多型を解析するための核酸セット)より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

【００６５】

以下の(１)～(６)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

(１) ３９３２位塩基がＴであるアポリポプロテインＥ遺伝子のアンチセンス鎖において３９３２位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第１の標識物質で標識された第１核酸と、３９３２位塩基がＣであるアポリポプロテインＥ遺伝子のアンチセンス鎖において３９３２位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第２の標識物質で標識された第２核酸と、及びアポリポプロテインＥ遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第１核酸／又は前記第２核酸とともに使用されてアポリポプロテインＥ遺伝子の３９３２位塩基を含む部分ＤＮＡ領域を特異的に増幅することが可能な第３核酸と、からなる核酸セット、

(２) １６４８位塩基がＡであるグリコプロテインＩα遺伝子のアンチセンス鎖において１６４８位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第１の標識物質で標識された第１核酸と、１６４８位塩基がＧであるグリコプロテインＩα遺伝子のアンチセンス鎖において１６４８位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし

且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びグリコプロテインIa遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてグリコプロテインIa遺伝子の1648位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、

(3) -863位塩基がCである腫瘍壊死因子 α 遺伝子のセンス鎖において-863位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、-863位塩基がAである腫瘍壊死因子 α 遺伝子のセンス鎖において-863位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及び腫瘍壊死因子 α 遺伝子のアンチセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されて腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、

10

(4) 825位塩基がCであるG-プロテイン β 3サブユニット遺伝子のアンチセンス鎖において825位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、825位塩基がTであるG-プロテイン β 3サブユニット遺伝子のアンチセンス鎖において825位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びG-プロテイン β 3サブユニット遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてG-プロテイン β 3サブユニット遺伝子の825位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、

20

(5) -482位塩基がCであるアポリポプロテインC-III遺伝子のアンチセンス鎖において-482位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、-482位塩基がTであるアポリポプロテインC-III遺伝子のアンチセンス鎖において-482位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びアポリポプロテインC-III遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてアポリポプロテインC-III遺伝子の-482位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、及び

30

(6) -6位塩基がGであるアンジオテンシノーゲン遺伝子のセンス鎖において-6位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、-6位塩基がAであるアンジオテンシノーゲン遺伝子のセンス鎖において-6位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びアンジオテンシノーゲン遺伝子のアンチセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてアンジオテンシノーゲン遺伝子の-6位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット。

以上では、(1)～(6)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(1)～(6)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(1)～(5)からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比とP値を考慮して選択される上位5位までの多型を解析するための核酸セット)より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(1)、(3)、(4)、及び(5)からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸セット)より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

40

【0066】

以下の(7)～(11)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

(7) 1186位塩基がGであるトロンボスポンジン4遺伝子のアンチセンス鎖において

50

1186位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、1186位塩基がCであるトロンボスポンジン4遺伝子のアンチセンス鎖において1186位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びトロンボスポンジン4遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてトロンボスポンジン4遺伝子の1186位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、

(8) -863位塩基がCである腫瘍壊死因子 α 遺伝子のセンス鎖において-863位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、-863位塩基がAである腫瘍壊死因子 α 遺伝子のセンス鎖において-863位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及び腫瘍壊死因子 α 遺伝子のアンチセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されて腫瘍壊死因子 α 遺伝子の-863位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、

(9) 2136位塩基がCであるトロンボモジュリン遺伝子のアンチセンス鎖において2136位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、2136位塩基がTであるトロンボモジュリン遺伝子のアンチセンス鎖において2136位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びトロンボモジュリン遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてトロンボモジュリン遺伝子の2136位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、

(10) 5713位塩基がAであるトロンボポイエチン遺伝子のアンチセンス鎖において5713位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、5713位塩基がGであるトロンボポイエチン遺伝子のアンチセンス鎖において5713位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びトロンボポイエチン遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてトロンボポイエチン遺伝子の5713位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、及び

(11) 994位塩基がGである血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子のアンチセンス鎖において994位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、994位塩基がTである血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子のアンチセンス鎖において994位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及び血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されて血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の994位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット。

以上では、(7)～(11)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(7)～(11)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(7)～(10)からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸セット)より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、

(7)～(9)からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比が上位3位までの多型を解析するための核酸セット)より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

【0067】

10

20

30

40

以下の(12)～(17)からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

(12) 561位塩基がAであるE-セレクトイン遺伝子のセンス鎖において561位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、561位塩基がCであるE-セレクトイン遺伝子のセンス鎖において561位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びE-セレクトイン遺伝子のアンチセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてE-セレクトイン遺伝子の561位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、

10

(13) 2445位塩基がGである脂肪酸結合タンパク質2遺伝子のアンチセンス鎖において2445位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、2445位塩基がAである脂肪酸結合タンパク質2遺伝子のアンチセンス鎖において2445位塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及び脂肪酸結合タンパク質2遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されて脂肪酸結合タンパク質2遺伝子の2445位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、

(14) 1018位塩基がCであるグリコプロテインIb α 遺伝子のアンチセンス鎖において1018位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、1018位塩基がTであるグリコプロテインIb α 遺伝子のアンチセンス鎖において1018位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びグリコプロテインIb α 遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてグリコプロテインIb α 遺伝子の1018位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、

20

(15) プラスミノージェン活性化因子インヒビター1遺伝子の-668位における多型部分を含む部分DNA領域を特異的に増幅するように設計された一組の核酸(第1核酸及び第2核酸)と、-668位から3'方向にGが4個連続して存在するプラスミノージェン活性化因子インヒビター1遺伝子を鋳型とし且つ前記一組の核酸を用いて増幅される核酸に対して特異的にハイブリダイズする第3核酸と、及び-668位から3'方向にGが5個連続して存在するプラスミノージェン活性化因子インヒビター1遺伝子を鋳型とし且つ前記一組の核酸を用いて増幅される核酸に対して特異的にハイブリダイズする第4核酸と、からなる核酸セット、

30

(16) 584位塩基がGであるパラオキシナーゼ遺伝子のアンチセンス鎖において584位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、584位塩基がAであるパラオキシナーゼ遺伝子のアンチセンス鎖において584位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びパラオキシナーゼ遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてパラオキシナーゼ遺伝子の584位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット、及び

40

(17) 3932位塩基がTであるアポリポプロテインE遺伝子のアンチセンス鎖において3932位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第1の標識物質で標識された第1核酸と、3932位塩基がCであるアポリポプロテインE遺伝子のアンチセンス鎖において3932位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びアポリポプロテインE遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてアポリポプロテインE遺伝子の393

50

2 位塩基を含む部分 D N A 領域を特異的に増幅することが可能な第 3 核酸と、からなる核酸セット。

以上では、(12)～(17) からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(12)～(17) の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(12)～(16) からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比が上位 5 位までの多型を解析するための核酸セット)より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(12)～(15) からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比が上位 4 位までの多型を解析するための核酸セット)より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

【0068】

以下の(18)～(22) からなるグループより選択される二つ以上の核酸セットを含んでなる遺伝子型検出用キット、

(18) プラスミノージェン活性化因子インヒビター 1 遺伝子の -668 位における多型部分を含む部分 D N A 領域を特異的に増幅するように設計された一組の核酸(第 1 核酸及び第 2 核酸)と、-668 位から 3' 方向に G が 4 個連続して存在するプラスミノージェン活性化因子インヒビター 1 遺伝子を鋳型とし且つ前記一組の核酸を用いて増幅される核酸に対して特異的にハイブリダイズする第 3 核酸と、及び -668 位から 3' 方向に G が 5 個連続して存在するプラスミノージェン活性化因子インヒビター 1 遺伝子を鋳型とし且つ前記一組の核酸を用いて増幅される核酸に対して特異的にハイブリダイズする第 4 核酸と、からなる核酸セット、

(19) -482 位塩基が C であるアポリポプロテイン C - I I I 遺伝子のアンチセンス鎖において -482 位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 1 の標識物質で標識された第 1 核酸と、-482 位塩基が T であるアポリポプロテイン C - I I I 遺伝子のアンチセンス鎖において -482 位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 2 の標識物質で標識された第 2 核酸と、及びアポリポプロテイン C - I I I 遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第 1 核酸/又は前記第 2 核酸とともに使用されてアポリポプロテイン C - I I I 遺伝子の -482 位塩基を含む部分 D N A 領域を特異的に増幅することが可能な第 3 核酸と、からなる核酸セット、

(20) 584 位塩基が G であるパラオキシナーゼ遺伝子のアンチセンス鎖において 584 位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 1 の標識物質で標識された第 1 核酸と、584 位塩基が A であるパラオキシナーゼ遺伝子のアンチセンス鎖において 584 位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 2 の標識物質で標識された第 2 核酸と、及びパラオキシナーゼ遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第 1 核酸/又は前記第 2 核酸とともに使用されてパラオキシナーゼ遺伝子の 584 位塩基を含む部分 D N A 領域を特異的に増幅することが可能な第 3 核酸と、からなる核酸セット、

(21) 1018 位塩基が C であるグリコプロテイン I b α 遺伝子のアンチセンス鎖において 1018 位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 1 の標識物質で標識された第 1 核酸と、1018 位塩基が T であるグリコプロテイン I b α 遺伝子のアンチセンス鎖において 1018 位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 2 の標識物質で標識された第 2 核酸と、及びグリコプロテイン I b α 遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第 1 核酸/又は前記第 2 核酸とともに使用されてグリコプロテイン I b α 遺伝子の 1018 位塩基を含む部分 D N A 領域を特異的に増幅することが可能な第 3 核酸と、からなる核酸セット、及び

(22) 3932 位塩基が T であるアポリポプロテイン E 遺伝子のアンチセンス鎖において 3932 位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第 1 の標識物質で標識された第 1 核酸と、3932 位塩基が C であるアポリポプロテイン

10

20

30

40

50

ンE遺伝子のアンチセンス鎖において3932位塩基に対応する塩基を含む部分領域、に対して特異的にハイブリダイズし且つ第2の標識物質で標識された第2核酸と、及びアポリポプロテインE遺伝子のセンス鎖の一部領域に対して特異的にハイブリダイズし且つ前記第1核酸／又は前記第2核酸とともに使用されてアポリポプロテインE遺伝子の3932位塩基を含む部分DNA領域を特異的に増幅することが可能な第3核酸と、からなる核酸セット。

以上では、(18)～(22)からなるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成しているが、(18)～(22)の二つ以上を任意に選択してグループとし、かかるグループから二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成してもよい。例えば、(18)～(21)からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比が上位4位までの多型を解析するための核酸セット)より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成したり、(18)～(20)からなるグループ(後述の実施例においてオッズ比が上位3位までの多型を解析するための核酸セット)より二つ以上の核酸セットを選択してキットを構成することができる。

【0069】

以上のキットにおいては、キットの使用方法に応じた一又は二以上の試薬(バッファー、反応試薬、検出用試薬など)などを組み合わせてもよい。

以下、実施例を用いて本発明をより詳細に説明する。

【0070】

【実施例】

<実施例1> 遺伝子多型の選択

PubMed[National Center for Biological Information (NCBI)], Online Mendelian inheritance in Men (NCBI), Single Nucleotide Polymorphism (NCBI)などの数種類の公的データベースを用いて、今までに報告された遺伝子の中から血管生物学、血小板・白血球生物学、凝固線溶系、脂質・糖・その他の代謝因子などの総合的側面から冠動脈硬化、冠動脈攣縮、高血圧、糖尿病、高脂血症などとの関連が推定される71遺伝子を抜粋した。さらにこれらの遺伝子に存在する多型の中でプロモーター領域やエクソンに存在するもの、あるいはスプライスドナー部位やアクセプター部位に位置し、遺伝子産物の機能変化との関連が予想されるものを中心に112多型を選択した(図1及び図2)。

【0071】

<実施例2> 遺伝子多型の決定

対象は1998年7月から2001年12月の間に冠動脈形成術(バルーン拡張術またはステント挿入)のために入院した日本人1869例(男性1313例、女性556例)である。バルーン拡張術を行った冠動脈狭窄病変1390箇所(男性910箇所、女性480箇所)およびステント挿入を行った1001箇所(男性710箇所、女性291箇所)について検討した。経過観察の冠動脈造影は冠動脈形成術後6か月で行った。バルーン拡張術後の急性閉塞あるいは亜急性ステント内血栓を生じた冠動脈狭窄病変は解析から除外した。定量的冠動脈計測は拡張末期で行い、再狭窄は冠動脈形成術を行った部位の最小血管内径狭窄が50%以上と定義した。

【0072】

それぞれの対象から静脈血7mLを50mmol/L EDTA-2Naを含むチューブに採血し、ゲノムDNAをDNA抽出キット(Qiagen, Chatworth, CA)を用いて抽出した。一塩基多型の遺伝子型の決定は蛍光・発光法によるアリル特異的プライマー・プローブ測定システム(東洋紡ジーンアナリシス、敦賀、日本)により行った(図3及び図4を参照)。多型部位を含むDNA断片は5'末端にフルオレセインイソチオシオネート(fluorescein isothiocyanate: FITC)またはテキサスレッド(Texas red: TxR)で標識した2種類のアリル特異的センス(またはアンチセンス)プライマーと5'末端をビオチンで標識したアンチセ

10

20

30

40

50

ンス（またはセンス）プライマーを用いて polymerase chain reaction (PCR) により増幅した。また別法として、多型部位を含むDNA断片は2種類のアリル特異的センス（またはアンチセンス）プライマーと5'末端をビオチンで標識したアンチセンス（またはセンス）プライマーを用いて、またはセンスプライマーと5'末端をビオチンで標識したアンチセンスプライマーを用いてPCRにより増幅した。反応溶液（25mL）には20ngのDNA、5pmolの各プライマー、0.2mmol/Lの各デオキシヌクレオシド三リン酸、1-4mmol/Lの塩化マグネシウム、1UのDNAポリメラーゼ（rTaq or KODplus; 東洋紡、大阪、日本）を含み、それぞれのDNAポリメラーゼ緩衝液を用いた。増幅プロトコールは初期変性が95℃で5分、35-45サイクルで変性が95℃で30秒、アニーリングが55-67.5℃で30秒、伸展が72℃で30秒、そして最終伸展が72℃で2分とした。

10

【0073】

蛍光法による遺伝子型の決定では、増幅したDNAを96穴プレートの各ウェルでストレプトアビジン結合磁気ビーズを含む溶液中で室温インキュベートした。このプレートを磁気スタンド上に置き、各ウェルから上清を採取し、0.01M NaOHを含む96穴プレートの各ウェルに移した後、マイクロプレートリーダーによりFITCは励起・蛍光波長が485nmと538nm、TxRは励起・蛍光波長が584nmと612nmで蛍光を測定した。また発光法による遺伝子型の決定では、増幅したDNAを0.3M NaOHで変性させ、96穴プレートの各ウェルの底面に固定したいずれかのアリル特異的補足プローブと35-40%ホルムアミドを含むハイブリダイゼーション緩衝液で37℃、30分間ハイブリダイゼーションを行った。ウェルを十分に洗浄した後、アルカリフォスファターゼ結合ストレプトアビジンを各ウェルに加え、プレートを37℃、15分間振盪した。ウェルを再度洗浄し、0.8mM 2-(4-iodophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulphophenyl)-2H-tetrazolium (monosodium salt)と0.4mM 5-bromo-4-chloro-3-indolyl phosphate p-toluidine saltを含む溶液を加えた後、450nmでの吸光度を測定した。本方法による遺伝子型決定の精度を確認するために、50人のDNAサンプルを無作為に選びPCR-制限酵素断片長多型法またはPCR産物の直接塩基配列決定法を行った。いずれのサンプルにおいてもアリル特異的プライマー・プローブ測定システムにより決定された遺伝子型はPCR-制限酵素断片長多型法またはDNA塩基配列決定法によって決定されたものと同一であった。

20

30

【0074】

尚、以下の関連解析における統計解析は次のように行った。臨床データは再狭窄病変と非再狭窄病変との間でunpaired Student's t test または Mann-Whitney U testを用いて比較した。定性的データはchi-square testで検定した。アリル頻度はgene counting methodにより推定し、Hardy-Weinberg平衡から逸脱しているかどうかはchi-square testによって検定した。本発明者らは危険因子を補正した多項ロジスティック回帰分析を行った。再狭窄を従属因子とし、年齢、body mass index (BMI)、喫煙状況（0=非喫煙、1=喫煙）、代謝因子（0=糖尿病・高コレステロール血症・高尿酸血症の経歴なし、1=経歴あり）、各多型の遺伝子型を独立因子とした。それぞれの遺伝子型はdominant（優性）、recessive（劣性）、additive（付加）遺伝モデルで解析し、P値、オッズ比、95%信頼区間を算出した。組み合わせ遺伝子型解析では、ロジスティック回帰分析のstepwise forward selection methodによりそれぞれの遺伝子型についてのオッズ比を算出した。

40

【0075】

<実施例3> 冠動脈形成術後再狭窄に関連する多型の選択、及び冠動脈形成術後再狭窄

50

診断方法の開発

本発明者らは先の報告において71候補遺伝子112多型と心筋梗塞との関連解析を男性451例（心筋梗塞219例、対照232例）と女性458例（心筋梗塞226例、対照232例）について行った（Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, et al. Genetic risk diagnosis system for myocardial infarction developed by a large scale association study of 112 gene polymorphisms in 5061 individuals (in press).）。この研究により男性で19個、女性で18個の一塩基多型が心筋梗塞発症と関連することを見出したが、それらの多型群の中には冠動脈形成術後再狭窄の候補遺伝子も含まれていた（図1、図2、図5を参照）。本実施例ではこれらの一塩基多型とバルーン拡張術後再狭窄あるいはステント内再狭窄との関連について2391冠動脈病変の大規模関連解析を行った。

10

【0076】

検討した全2391冠動脈病変（男性1620病変、女性771病変）の背景データを図6と図7に示す。男性では、バルーン形成術においては、高血圧と糖尿病の頻度が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に高く、年齢が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に低かった。ステント挿入においては、喫煙、糖尿病と高尿酸血症の頻度が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に高く、年齢が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に低かった（図6）。女性では、バルーン形成術においては、年齢、喫煙と糖尿病の頻度が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に高かった。ステント挿入においては、年齢、糖尿病の頻度が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に高く、喫煙、高血圧と高尿酸血症の頻度が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に低かった（図7）。また女性においては、バルーン形成術においては、右冠動脈の頻度が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に高く、左回旋枝の頻度が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に低かった。ステント挿入においては、左前下行枝の頻度が非再狭窄病変に比較し再狭窄病変で有意に高かった（図7）。

20

【0077】

男性19多型、女性18多型と冠動脈形成術後再狭窄との関連解析において、年齢、BMI、および喫煙、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、高尿酸血症の頻度を補正した多項ロジスティック回帰分析により男女それぞれにバルーン拡張術で6個、ステント挿入で5個の多型が再狭窄と有意な関連を示した（dominantまたはrecessive遺伝モデルのいずれかが $P < 0.05$ ）（図8は男性例、図9は女性例のデータを示す）。

30

本発明者らは多項ロジスティック回帰分析のstepwise forward selection methodを行った（図10、図11）。本法では、図8と図9に示したそれぞれの多型の冠動脈形成術後再狭窄との関連におけるP値（より低いP値）に基づいてdominantまたはrecessive遺伝モデルを採用した。これらの遺伝子の染色体上の遺伝子座を図10と図11に示す。腫瘍壊死因子 α 遺伝子と血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ遺伝子の遺伝子座は近接しているが、両者の多型における遺伝子型の分布には関連を認めなかった。同様に、プラスミノーゲン活性化因子インヒビター1遺伝子とパラオキシナーゼ遺伝子の遺伝子座は近接しているが、両者の多型における遺伝子型の分布には関連を認めなかった。Stepwise forward selection methodにより算出した組み合わせ遺伝子型によるバルーン拡張術またはステント挿入後再狭窄のオッズ比を、男性については図12、図13と図16Aに、女性については図14、図15と図16Bに示す。男性では、5個の多型の組み合わせ遺伝子型（ApoE（3932T→C）多型、GPIIa（1648A→G）多型、TNF α （-863C→A）多型、G-プロテイン β 3（825C→T）多型、及びApoC-III（-482C→T）多型）により、バルーン拡張術後再狭窄の最大オッズ比が10.55となった（図12、図16A）。さらにもう一つの多型（AGT（-6G→A）多型）を加

40

50

えた6個の多型の組み合わせ遺伝子型により、バルーン拡張術後再狭窄の最大オッズ比が15.09となった(図16A)。同じく男性では、5個の多型の組み合わせ遺伝子型(TSP4(1186G→C)多型、TNFα(-863C→A)多型、TM(2136C→T)多型、TPO(5713A→G)多型、及びPAF-AH(994G→T)多型)により、ステント内再狭窄の最大オッズ比が6.64となった(図13、図16A)。女性では、5個の多型の組み合わせ遺伝子型(Eセレクトイン(561A→C)多型、FABP2(2445G→A)多型、GPIbα(1018C→T)多型、PAI1(-668/4G→5G)多型、及びPON(584G→A)多型)により、バルーン拡張術後再狭窄の最大オッズ比が37.43となった(図14、図16B)。さらにもう一つの多型(ApoE(3932T→C)多型)を加えた6個の多型の組み合わせ遺伝子型により、
10
バルーン拡張術後再狭窄の最大オッズ比が44.54となった(図16B)。同じく女性では、5個の多型の組み合わせ遺伝子型(PAI1(-668/4G→5G)多型、ApoC-III(-482C→T)多型、PON(584G→A)多型、GPIbα(1018C→T)多型、及びApoE(3932T→C)多型)により、ステント内再狭窄の最大オッズ比が117.83となった(図15、図16B)。

【0078】

以上のように、多項ロジスティック回帰分析により男女共に6個の一塩基多型がバルーン拡張術後再狭窄と、5個の一塩基多型がステント内再狭窄と関連した。即ち、本発明者らは男性で19個、女性で18個の一塩基多型と冠動脈形成術後再狭窄との関連について2391冠動脈病変について大規模関連解析を行い、男女それぞれにおいてバルーン拡張術
20
後再狭窄と関連する多型を6個、ステント内再狭窄と関連する多型を5個同定した。さらに、多項ロジスティック回帰分析のstepwise forward selection methodにより最大オッズ比が男性のバルーン拡張術後再狭窄では15.09、ステント内再狭窄では6.64、女性のバルーン拡張術後再狭窄では44.54、ステント内再狭窄では117.83を呈する組み合わせ遺伝子型を用いた冠動脈形成術後再狭窄の遺伝子リスク診断法を開発した。

【0079】

バルーン拡張術再狭窄の主要な原因は冠動脈の慢性リモデリングであり、ステント内再狭窄の主要な原因は新生内膜肥厚である(Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. Circulation 1996;94:35-43.; Hoffmann R, Mintz GS, Dussailant GR, et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. Circulation 1996;94:1247-54.)。本発明者らは血管生物学、血小板・白血球生物学、線溶系、脂質・糖・その他の代謝因子などの包括的視点に基づいて男性19個、女性18個の一塩基多型と冠動脈形成術後再狭窄との関連について検討した。実際、再狭窄と関連した遺伝子群はその病態において多彩な役割を有していた。バルーン拡張術後再狭窄と
30
関連した遺伝子は血管生物学(G-プロテインβ3サブユニット及びEセレクトイン)、血管の炎症(腫瘍壊死因子)、高血圧(アンギオテンシノーゲン)、脂質代謝(アポリポ
40
プロテインE、アポリポプロテインC-III、脂肪酸結合タンパク質2、及びパラオキシソナーゼ)、血小板機能(グリコプロテインIa、及びグリコプロテインIbα)、線溶系(プラスミノゲン活性化因子インヒビター1)などに役割を有していた。また、ステント内再狭窄と関連した遺伝子は血管生物学(トロンボスポンジン4)、血管の炎症(腫瘍壊死因子α、及び血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ)、脂質代謝(アポリポプロ
50
テインE、アポリポプロテインC-III、及びパラオキシソナーゼ)、血小板機能(トロンボモジュリン、トロンボポイエチン、及びグリコプロテインIbα)、線溶系(プラスミノゲン活性化因子インヒビター1)などに役割を有していた。男性においては1個

の多型（腫瘍壊死因子 α 遺伝子）がバルーン拡張術後再狭窄とステント内再狭窄の両者に関連し、女性においては4個の多型（プラスミノゲン活性化因子インヒビター1遺伝子、パラオキソナーゼ遺伝子、グリコプロテインIb α 遺伝子、及びアポリポプロテインE遺伝子）がバルーン拡張術後再狭窄とステント内再狭窄の両者に関連した。本発明の遺伝子リスク診断方法は冠動脈形成術後再狭窄の最大オッズ比が、バルーン拡張術再狭窄においては男性で15.09、女性で44.54を呈し、ステント内再狭窄では男性で6.64、女性で117.83を呈し、今までに報告された関連解析の中で最大のオッズ比を示した。

【0080】

冠動脈形成術後再狭窄と関連した15個の多型のうち、アポリポプロテインE (van Bockxmeer FM, Mamotte CDS, Gibbons FR, Taylor RR. Apolipoprotein ϵ 4 homozygosity—a determinant of restenosis after coronary angioplasty. *Atherosclerosis* 1994;110:195-202.)、アンギオテンシノーゲン (Volzke H, Hertwig S, Rettig R, Motz W. The angiotensinogen gene 235T variant is associated with an increased risk of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Sci* 2000;99:19-25.)、プラスミノゲン活性化因子インヒビター1 (Ortlepp JR, Hoffmann R, Killian A, Lauscher J, Merkelbach-Brese S, Hanrath P. The 4G/5G promoter polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and late luminal loss after coronary stent placement in smoking and nonsmoking patients. *Clin Cardiol* 2001;24:585-591.)、及びEセレクトイン (Rauchhaus M, Gross M, Schulz S, et al. The E-selectin SER123ARG gene polymorphism and restenosis after successful coronary angioplasty. *Int J Cardiol* 2002;83:249-257.) の遺伝子多型については再狭窄との関連が今までに報告されている。グリコプロテインIa遺伝子 (von Beckerath N, Koch W, Mehilli J, et al. Glycoprotein Ia C807T polymorphism and risk of restenosis following coronary stenting. *Atherosclerosis* 2001;156:463-468.) とG-プロテイン β 3サブユニット (von Beckerath N, Kastrati A, Koch W, et al. G protein β 3 subunit polymorphism and risk of thrombosis and restenosis following coronary stent placement. *Atherosclerosis* 2000;149:151-155.) 遺伝子は再狭窄の機序において重要であると考えられるが (Matsuno H, Kozawa O, Niwa M, Uematsu T. Inhibition of von Willebrand factor binding to platelet GP Ib by a fractionated aurintricarboxylic acid prevents restenosis after vascular injury in hamster carotid artery. *Circulation* 1997;96:1299-304.; Iaccarino G, Smithwick LA, Lefkowitz RJ, Koch WJ. Targ

eting G β signaling in arterial vascular smooth muscle proliferation: a novel strategy to limit restenosis. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:3945-50.)、本発明者らの結果とは逆に、以前の報告ではそれらの多型と再狭窄との関連は認められなかった。その他の9個の多型については、冠動脈形成術後再狭窄と関連については検討されていない。それらの多型の中で、腫瘍壊死因子 α (Clausell N, de Lima VC, Molossi S, et al. Expression of tumor necrosis factor α and accumulation of fibronectin in coronary artery restenotic lesions retrieved by atherectomy. Br Heart J 1995;73:534-9.) とグリコプロテインIb α (Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, May A, Rudiger S, Schomig A. Changes in membrane glycoproteins of circulating platelets after coronary stent implantation. Heart 1996;76:166-72.) は再狭窄の病態において重要な役割を有すると考えられる。

【0081】

本実施例で検討した多型のいくつかは、その近傍に存在する冠動脈形成術後再狭窄と真に関連する遺伝子の多型と連鎖不平衡にある可能性がある。しかしながら、本発明者らの結果は男性で10個、女性で7個の遺伝子が日本人の冠動脈形成術後再狭窄感受性遺伝子座であることを示した。さらに、これらの遺伝子多型の組み合わせ遺伝子型はバルーン拡張術後再狭窄またはステント内再狭窄の遺伝的リスク診断に有用であることも示した。本発明の遺伝子リスク診断方法は冠動脈形成術後再狭窄の予知および最も適切な治療法の選択に有用な情報を提供することにより、冠動脈疾患患者の生活の質の改善のみならず医療費の削減に貢献できると考えられる。

【0082】

この発明は、上記発明の実施の形態及び実施例の説明に何ら限定されるものではない。特許請求の範囲の記載を逸脱せず、当業者が容易に想到できる範囲で種々の変形態様もこの発明に含まれる。

【0083】

【発明の効果】

本発明によれば冠動脈形成術後の再狭窄に関連する遺伝子多型が解析され、そして核酸試料の遺伝子型が検出される。この遺伝子型の検出によって得られる多型情報を用いることにより、冠動脈形成術後の再狭窄について高精度で予知確率の高いリスク診断を行うことができる。即ち、本発明は特定の冠動脈形成術を施した後に再狭窄が生ずるリスクを事前に知る有効な手段となる。従って、本発明は最適な治療法を選択するための有用な情報を提供することとなり、適切な治療法の選択を可能とし、もって高い治療効果の実現、及び冠動脈疾患患者の生活の質の向上を図ることができる。更には、不適切な治療を繰り返すことによる治療費の増大といった問題を解決することができ、即ち医療経済への多大な貢献が期待される。一方で本発明は、再狭窄が生ずるメカニズムを解明する上での有用な情報を提供することから、再狭窄の予防法の確立にとって極めて重要な一手段ともなる。

【0084】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> NAGOYA INDUSTRIAL SCIENCE RESEARCH INSTITUTE

Gifu International Institute of Biotechnology

<120> Method for diagnosing a risk of restenosis after
percutaneous coronary intervention

<130> C02005

10

<140>

<141>

<160> 67

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 5515

<212> DNA

20

<213> Homo sapiens

<400> 1

ggaactigat gctcagagag gacaagtcac ttgcccaagg tcacacagct ggcaactggc 60
agacgagatt cacgccctgg caatttgact ccagaatcct aaccttaacc cagaagcacg 120
gcttcaagcc ctggaaacca caatacctgt ggcagccagg gggaggctgt ggaatctcat 180
ttcacatgtg gggagggggc tctgtgtctc aaggtcacaa ccaaagagga agctgtgatt 240
aaaacccagg tccatttgc aaagcctcga cttttagcag gtgcatcata ctgttccac 300
ccctcccatc ccacttctgt ccagccgctt agcccccactt tctttttttt ctttttttga 360
gacagtctcc ctcttgctga ggctggagtg cagtggcgag atctcggctc actgtaacct 420
ccgccctccg gggtcaagcg attctcttgc ctcagcctcc caagtagcta ggattacagg 480
cgccccccac cacgccctggc taacttttgt attttagta gagatgggtt ttcacatgt 540
tggccaggct gggtcacaac tcttgacctt aagtgttcg cccactgigg cctcccaaag 600
tgctgggatt acaggcgta gctaccgcc ccagccctc ccatccact tctgtccagc 660
cccctagccc tactttcttt ctgggatcca ggagtccaga tcccagccc cctctccaga 720
ttacattcat ccaggcacag gaaaggacag ggtcaggaaa ggaggactct gggcggcagc 780

30

40

ciccacattc cccitccacg ctigggcccc agaalgaggg agggigtctg tattactggg 840
 cgaggigicc tcccttctctg gggactgtgg ggggiggica aaagacctct atgccccacc 900
 tccitctctc ctctgcccctg ctgtgcctgg ggcaggggga gaacagccca cctcgtgact 960
 gggctgcccc gcccgcccta tccctggggg aggggctggg acagggggag ccttataatt 1020
 ggacaagict gggatccttg agtctactc agccccagcg gaggtgaagg acgtccticc 1080
 ccaggagccg gtagagaagcg cagtcggggg cacggggaig agctcagggg cctctagaaa 1140
 gagctgggac cctgggaagc cctggcctcc aggtagtctc aggagagcta ctcggggctg 1200
 ggcttgggga gaggaggagc gggggtgagg caagcagcag gggactggac ctgggaaggg 1260
 ctgggcagca gagacgaccc gacccgctag aagggtgggt gggagagca gctggactgg 1320
 gatgtaagcc atagcaggac tccacgagtt gtcactatca ttatcgagca cctactgggt 1380
 gtccccagtg tccicagatc tccataactg gggagccagg ggcagcgaca cggtagctag 1440
 ccgtcgattg gagaacttta aaatgaggac tgaattagct cataaatgga acacggcgct 1500
 taactgtgag gttggagctt agaattgtga gggagaatga ggaatgcgag actgggactg 1560
 agatggaacc ggcgggtggg agggggtggg gggatggaa tgaaccccg ggagagggaag 1620
 atggaatttt ctatggaggc cgacctgggg atggggagat aagagaagac caggaggag 1680
 ttaaataggg aatgggttgg ggcggcttg gtaaatgtgc tgggattagg ctgittgcaga 1740
 taatgcaaca aggcittgga ggctaacctg ggtgagggc ggttggggg cgctgggggt 1800
 gggaggagtc ctactggcg gttgattgac agtttctct tccccagact ggccaatcac 1860
 aggcagggaag atgaaggctc tgtgggctgc gttgctggc acattcctgg caggatatgg 1920
 ggcgggctt gctcggttcc ccccgctct cccctctca tctcacctc aacctcttgg 1980
 ccccatcag acagaccttg ggcacctct tctgaggctt ctgtgctgct tcttggctct 2040
 gaacagcgat ttgacgctct ctgggctctg gtttccccca tcttgagat aggagittaga 2100
 agttgttttg ttgttgttgt ttgttgttgt ttgttgttgt ttttgagatg aagctcgtct 2160
 ctgtcgccca ggcaggagtg cagtgggggg atctcggtc actgcaagct ccgcctccca 2220
 ggtccacgcc attctctgc ctacgctcc caagtacgtg ggactacagg cacatgccac 2280
 cacacccgac taactttttt gtattttcag tagagacgg gtttcacat gttggccagg 2340
 ctggtctgga actctgacc tcaggtagc tgcctgttc gatctccaa agtctggga 2400
 ttacaggct gagccaccgc acctggctgg gatttagagg ttctaatgc attgcaggca 2460
 gatagtgaat accagacacg ggcagctgt gatcttati ctccalcacc cccacacagc 2520

10

20

30

40

ccigcciggg gcacacaagg acaticcaata catgcitttc cgctggccg gggctcacc 2580
 ccigtaatcc cagcacittg ggaggccaag gtgggaggat cacttgagcc caggagtica 2640
 acaccagcct gggcaacata gtgagacct gtctctacta aaaatacaaa aattagccag 2700
 gcatggigcc acacaccigt gtctctagct actcaggagg ctgaggcagg aggatcgctt 2760
 gagcccagaa ggicaagggt gcagtgaacc atgttcaggc cgctgcactc cagcctgggt 2820
 gacagagcaa gaccctgttt ataaatacat aatgcitttc aagtattaa accgactccc 2880
 cctcaccct gccaccaaig gctccaaaga agcatttgtg gagcaccitc tgtgtgccc 2940
 taggtagcta gatgccigga cggggicaga aggacctga cccgacctg aactgttcc 3000
 acacaggatg ccaggccaag gtggagcaag cgggtggagac agagccggag cccgagctgc 3060
 gccagcagac cgagtggcag agcggccagc gctgggaact ggcactgggt cgcitttggg 3120
 attaccigcg ctgggtgcag acactgtctg agcagggtgca ggaggagctg ctacagctcc 3180
 aggtcaccca ggaactigagg tgagtgtccc catcctggcc ctgacctc ctggtagggc 3240
 gctataacct cccaggcca ggttctatc tgcctctgtc gctaagctt gggggccig 3300
 ggtctctgt ggttctagct tctcttccc attctgact cctggctta gctctctgga 3360
 attctctctc tcagcttgt ctctctctct tccctctga ctacgtctc cacactcgtc 3420
 ctggctcgt ctctgtctt ccttagctt tttatataga gacagagaga tgggtctca 3480
 ctgtgtgccc caggctggc ttgaactct gggctcaagc gatcctccc cctggccctc 3540
 ccaaagtgct gggattagag gcatgagcac ctgcccggc ctctagctc ctctctctc 3600
 tctgccctc cccctgcat ctgtctctg catctgtct tgtctctc tctggccctc 3660
 tggccggtc ctctctccc tctgggtct ctctggctc tcccatctc gcccggccca 3720
 tccagacct tctccccgc ctcccactg tgcgacacc tccgcccctc tggccgcag 3780
 ggcgcigatg gacgagacca tgaaggagti gaaggcctac aaatcggac tggaggaca 3840
 actgacccc gtagcggagg agacgaggc acggctgtc aaggagctc aggcggcgca 3900
 gggccggctg ggcgcggaca tggaggagti gcgcggccgc ctgggtgagt accgcggcga 3960
 ggtgaggcc atgtcggcc agagcaccga ggagctgcgg gtgcgcctc cctcccacct 4020
 gcgcaagct cgtaagcggc tctccgcga tgcgatgac ctgcagaagc gccitggcagt 4080
 giaccaggcc gggcccgcg agggcgccga gcgcggcctc agcgcctcc gcgagcgct 4140
 gggcccccct gtagaacagg gccgcgtgc ggcggccact gtggctccc tggccggcca 4200
 gccgtacag gagcggccc aggcctgggg cgagcggct gcgcggcgga tggaggagat 4260

10

20

30

40

gggcagccgg acccgcgacc gccctggacga ggtgaaggag caggtagcgg aggtgcgcgc 4320
 caagctggag gagcaggccc agcagatacg cctgcaggcc gaggccttc agggccgcct 4380
 caagagcigg ttcgagcccc tggtagaaga catgcagcgc cagtgggccc ggciggtaga 4440
 gaaggigcag gctgcctggg gcaccagcgc cggccctgtg cccagcgaca atcactgaac 4500
 gccgaagcct gcagccatgc gacccacgc caccctgtg ctctgcctc cgcgcagcct 4560
 gcagcgggag accctgtccc cggcccagcc gtctctctgg ggtggacct agtitaataa 4620
 agattacca agttcacgc atctgciggc ctccccctgt gatttccct aagccccagc 4680
 ctgagtttct ctctgtccc acatactgc acacaattct cagccccctc ctctccatct 4740
 gtgtctgtgt gtaactttct ctctgccttt tttttttt tagacggagt ctggctctgt 4800
 caccaggct agagtgcagt ggcacgactt tggctactg caacctctg ctcttgggtt 4860
 caagcgattc tgcgtcctca gtagctggga ttacaggctc acaccaccac acccggttaa 4920
 ttttgtatt tttagtagag acgagcttc accatgttgg ccaggcagg ctcaaactcc 4980
 tgaccaagtg atccaccgc cggcctccca aagtgtgag attacaggcc tgagccacca 5040
 tggccggcct ctgcccctct tctttttta gggggcagg aaaggtctca cctgtcacc 5100
 cgccatcaca gctcactgca gccctccact cctggactca agtgataagt gatctcccg 5160
 cctcagcctt tccagtagct gagactacag gcgcatacca ctaggattaa tttggggggg 5220
 ggtggigigt gtagagatgg ggtctggctt tgttggccag gctgatgigg aattcctggg 5280
 ctcaagcat actccacct tggcctctg agtagctgag actactggct agcaccacca 5340
 caccagctt ttattatta ttgttagaga caaggtctca atatgttgc caggctagtc 5400
 tcaaaccctt ggcicaagag atcttcgcc atcgccctc caaagtgtg ggtatccagg 5460
 catggctcc gagcggcctg cccaactaa taatattgtt ctagagttg catic 5515

10

20

30

(210) 2

(211) 5373

(212) DNA

(213) Homo sapiens

(400) 2

gaattctgc aaaccagcg caactacgtt cccccgtca gaccaggat gggccagaa 60
 cggacaggg ccgcgcgct gccgtgctg ctgggttag cgctcagica aggcatttta 120

40

aattgttgtt tggcctacaa tgttggctct ccagaagcaa aaatatattc cggiccttca 180
agtgaaacagt ttgggtatgc agtgcagcag ttataaate caaaaggcaa ciggttactg 240
gttgggtcac cctggagtg ctttccigag aaccgaatgg gagatgtgta taaatgtcct 300
gttgacctat ccactgccac atgtgaaaaa cttaaattgc aaacttcaac aagcattcca 360
aatgttactg agaigaaaac caacatgagc ctccggcttga tctcaccag gaacatggga 420
actggagggt ttctcacaig tggctctctg tgggcacagc aatgtgggaa tcagtattac 480
acaacgggtg tgggttctga catcagtcct gattttcagc tctcagccag cttctcacct 540
gcaactcagc cctgcccttc cctcatagat gttgtgggtg tgtgtgaiga atcaaatagt 600
atttatcctt gggatgcagt aaagaatttt ttggaaaaat ttgtacaagg ccttgatata 660
ggccccacaa agacacaggt ggggttaatt cagtatgcca ataatacaag agttgtgttt 720
aacttgaaca catataaaac caaagaagaa atgattgtag caacatccca gacatcccaa 780
tatggggggg acctcacaaa cacattcggg gcaattcaat atgcaagaaa atatgcctat 840
tcagcagcct cttggggggc acgaagtgct acgaaagtaa tggtagtgtt aacigacggt 900
gaatcacatg atggttcaat gtgaaagct gtgattgatc aatgcaacca tgacaatata 960
ctgagggttg gcatagcagt tcttgggtac ttaaacagaa acgcccctga tactaaaaat 1020
ttaataaaaag aaataaaaagc gatcgctagt attccaacag aaagatactt ttcaatgtg 1080
tctgaigaa cagctctact agaaaaggct gggacattag gagaacaaat ttccagcatt 1140
gaaagtiact ttcaaggagg agacaacttt cagaaggaaa tgcacaaat gggattcagt 1200
gcagattact cttctcaaaa tgatatcttg atgcgggtg cagtgggagc ttitggctgg 1260
agtgggacca ttgtccagaa gacatctcat ggccatttga tctttcciaa acaagccttt 1320
gaccaaattc tgcaggacag aaatcacagt tcatatttag gtatctcgtt ggcigcaatt 1380
tctactggag aaagcactca ctttgttgtt ggtgtctctc gggcaaatta taccggccag 1440
atagtgtat atagtgtgaa tgagaatggc aatatcacgg ttattcaggc tcaccgaggt 1500
gaccagattg gctcctattt tggtagtgtg ctgtgttcag ttgatgtgga taaagacacc 1560
attacagacg tgccttttgt aggtgcacca atgtacatga gtgacctaaa gaaagaggaa 1620
ggaaagagct accgttttac tatcaaaaag ggcaatttgg gtcagacca atticttgaa 1680
ggccccgagg gcaatgaaaa cactcgattt ggttcagcaa ttgcagcctt ttccagacatc 1740
aacatggatg gctttaatga tgtgattgtt ggttcaccac tagaaaatca gaattctgga 1800
gctgtatata tttaaatgg tcatcagggc actatccgca caaagtattc ccagaaaatc 1860

10

20

30

40

ttgggatccg atggagcctt taggagccat ctccagtact ttgggaggic ctiggaatggc 1920
 tatggagatt taaatgggga tccatcacc gatgigtcta ttggtgccit tggacaagig 1980
 gttcaacict ggtcacaaag tatigcigat gtagctatag aagcttcatt cacaccagaa 2040
 aaaatcacit tggicaacaa gaatgcicag ataattctca aactcigcct cagigcaaag 2100
 ttcagacctt ctaagcaaaa caatcaagt gccaattgtat ataacatcac acttgaatgca 2160
 gatggatitt catccagagt aacctccagg gggttattta aagaaaacaa tgaagggtgc 2220
 ctgcagaaga atalggtagt aaatcaagca cagagttgcc ccgagcacat catitatata 2280
 caggagccct cigtatgtgt caactctttg gatttgcgtg tggacatcag tctggaaaac 2340
 cctggcacta gccctgccct tgaagcctat tctgagactg ccaaggctct cagtattcct 2400
 tccacaaaag acttgggtga ggaatggactt tgcatttctg atctagtcct agatgtccga 2460
 caaataccag ctgctcaaga acaacccttt atgttcagca accaaaacaa aaggtaaca 2520
 ttttcagtaa cacigaaaaa taaaagggaag agtgcataca acactggaat tgttgtgat 2580
 ttttcagaaa acttgttttt tgcattcttc tccctaccgg ttgatgggac agaagtaaca 2640
 tggcagggtg ctgcatctca gaagtcgtgt gccctgcgat taggctaccc tgcittaaag 2700
 agagaacaac aggtgacitt tactattaac ttigacttca atcttcaaaa ccttcagaat 2760
 caggcgtctc tcagtttcca agccttaagt gaaagccaag aagaaaacaa ggcigataat 2820
 ttggtcaacc tcaaaattcc tctcctgtat gatgctgaaa ttcacttaac aagatctacc 2880
 aacataaatt ttatgaaat ctcttcggat ggaatgttc cttcaatcgt gcacagtitt 2940
 gaagatgttg gtccaaaatt catctcttcc ctgaaggtaa caacaggaag tgttccagta 3000
 agcatggcaa ctgtaatcat ccacatccct cagtatacca aagaaaagaa cccactgatg 3060
 tacttaactg ggttgcaaac agacaaggct ggtgacatca gtgtgaaigc agatatcaat 3120
 ccactgaaaa taggacaaac atcttcttct gtatctttca aaagtgaana tttcaggcac 3180
 accaaagaat tgaactgcag aactgccttc tgtagtaatg ttacctgctg gtgaaagac 3240
 gttcacatga aaggagaata ctttgttaat gtgactacca gaatttggaa cgggactttc 3300
 gcatcatcaa cgttccagac agtacagcta accgcagctg cagaaatcaa cacctataac 3360
 cctgagatat atgtgatgta agataacact gttagattc cctgatgat aatgaaacct 3420
 gatgagaaag ccgaagtacc aacaggagtt ataataaggaa gtataatgc tggaaacctt 3480
 ttgctgttag ctctgggtgc aattttatgg aagctcggct tcttcaaaag aaaatatgaa 3540
 aagatgacca aaaatccaga tgagatigat gagaccacag agctcagtag ctgaaccagc 3600

10

20

30

40

agacctacct gcagtgaggaa ccggcagcat ccagccagg gtttgcigt tgcgtgcatg 3660
 gatttccttt taaatcccat atttttttta tcatgtcgtt ggtaaactaa cctggtatit 3720
 taagagaaaa ctgcaggta gtttggatga agaaattgtg ~~ggggggggg~~ gagggtgcggg 3780
~~gggcaaggtag~~ ggaaataata gggaaaatac ctattttata tcat~~ggggg~~ aaaaaagtaa 3840
 tctttaaact ggctggccca gagtttacat tctaatttgc attgtgtcag aaacatgaaa 3900
 tgcitccaag catgacaact tttaaagaaa aatatgatac tctcagattt taaggggggaa 3960
 aactgttctc tttaaataat ttgtctttta acagcaacta cagaagtgga agtgcttgat 4020
 atgtaagtac ticcacttgt gtatatitta atgaatatgt atgtaacaa gaggggaaaa 4080
 caaacacag gttttttcaa tttatgtctc tcatccaaag ttgccacaga tgatacttcc 4140
 aagigataat tttatttata aactaggtaa aatttgttgt tggttccitt tataccacgg 4200
 ctgccccctc cacaccccat ctgtctctaa tgatcaaac atgcttgaat aactgagcitt 4260
 agagtatacc tccatatagt ccatttaagt taggagaggg ~~ggcgataatg~~ agactaaggc 4320
 acaaaatitt gtttaaaact cagaatataa catttatgta aaatcccatc tgcitagaagc 4380
 ccatccgtgt ccagaggaag gaaaaggagg aaatttctt tctcttttag gaggcacaac 4440
 agttctctc taggatttgt ttggctgact ggcagtaacc tagtgaattt ttgaaagatg 4500
 agtaatttct ttggcaacct tctctctccc ttactgaacc actctcccac ctcttggtag 4560
 taccattatt atagaagccc tctacagcct gactttctct ccagcggctc aaagttatcc 4620
 cctcttttac cctcatcca aagtctccac tcttcagga cagctgcigt gcattagata 4680
 tt~~agggggg~~ aagtcattctg tttaatttac acacttgcct gaattacigt atataaactc 4740
 ctttaactta gggagctatt ttcatttagt gctaaacaag taagaaaaat aagctagagt 4800
 gaatttctaa atgttggat gttatggat gtaaacaatg taaagtaaaa cactctcagg 4860
 atttaccag aagttacaga tgaggcactg gaaaccacca ccaaattagc aggtgcacct 4920
 tctgtggctg tcttgtttct gaagtacitt tctttccaca agagtgaatt tgacctaggc 4980
 aagttgttc aaaaggtaga tcttgagatg atttggtcag attgggataa ggcccagcaa 5040
 tctgcatitt aacaagcacc ccagtcacta ggatgcagat ggaccacact ttgagaaaca 5100
 ccacccatit ctactttttg cactttatit tctctgttcc tgagcccccac catctcttag 5160
 gagaaactta gattaaaatt cacagacact acatatctaa agcttggaca agtcttgac 5220
 ctctataaac ttcagagctc tcatataaaa atgggaagac tgagctggag ttcagcagt 5280
 atgcttttta gttttaaag tctatgatct gatctggact tctataata caaatacaca 5340

10

20

30

40

atcctccaag aatttgactt ggaaaaggaa ttc

5373

(210) 3

(211) 1178

(212) DNA

(213) Homo sapiens

(400) 3

ggggaagcaa aggagaagct gagaagatga aggaaaagtc agggctcggg ggggcggggg 60
 tcaggagagct cctgggagat atggccacat gtaggcgctc tgagggaatgg gttacaggag 120
 acctctgggg agatgtgacc acagcaatgg gtaggagaat gtccagggtc atggaagtcg 180
 agtatcgggg accccccctt aacgaagaca gggccatgta gaggcccca gggagtgaaa 240
 gagcciccag gacctccagg tatggaatac aggggacgtt taagaagata tggccacaca 300
 ctggggcccti gagaagtigag agcttcatga aaaaaatcag ggaccccaaga gticcttggg 360
 agccaagacti gaaaccagca ttatgagtct cgggtcaga atgaaagaag aaggcctgcc 420
 ccagtggtcti gtgaattccc ggggtgatt tcactccccg ggctgtccca ggcitgtccc 480
 tgctaccccc acccagcctt tctgaggcc tcaagctgcc accaagcccc cagctccttc 540
 tccccgcaga cccaaacaca ggcttcagga ctcaacacag ctttccctc caaccccggt 600
 ttctctccct caaggactca gctttctgaa gcccctccca gtctagttc tatcttttc 660
 ctgcatccig tctggaagtt agaaggaaac agaccacaga ctgggtcccc aaaagaaatg 720
 gaggcaatag gttttgaggg gcatggggac ggggttcagc ctccagggtc ctacacacaa 780
 atcagtcagt gggccagaag accccctcg gaatcgagc agggaggatg gggagtgtga 840
 ggggtatccti tgatgcttgt gtgtcccaa ctttccaaat nccgcccc gcatggaga 900
 agaaaccgag acagaagggtg cagggccac taccgttcc tccagatgag cttatgggtt 960
 tctccaccaa ggaagttttc cgctgggtga atgattcttt cccgcccc ctcctgcccc 1020
 agggacatat aaaggcagtt gtggcacac ccagccagca gacgtccct cagcaaggac 1080
 agcagaggac cagctaagag ggagagaagc aactgcagac cccccctgaa aacaacctc 1140
 agacgccaca tccccigaca agctgccagg caggttct 1178

(210) 4

10

20

30

40

(211) 1523

(212) DNA

(213) Homo sapiens

(400) 4

gggtcgtgg gggagatgga gcaactgcgt caggaaagcgg agcagctcaa gaagcagatt 60
 gcagaigcca ggaaagccig tgcigacgtt actciggcag agctgggtgc tggcctagag 120
 gtggggggac gagiccagat ggggacgcgg cggacgttaa ggggacacct ggccaagatt 180
 tacgccaigc actggggccac tgattctaag ctgctggtaa gtgcttcgca agatgggaag 240
 ctgatcgigt gggacagctc caccaccaac aaggcgcag ccattccact gcgctcctcc 300
 tgggtcatga cctgigccta tggcccatca gggaaactttg tggcatgigg ggggctggac 360
 aacatgtgtt ccatctacaa cctcaaatcc cgtgagggca atgtcaaggc cagccgggag 420
 ctttcgtctc acacagggtt tctctcctgc tggcgcttcc tggatgacaa caatattgtg 480
 accagctcgg gggacaccac gtgtgccttg tgggacattg agactgggca gcagaagact 540
 gtatttgggg gacacacggg tgactgcatg agcctgggtg tgtctcciga ctcaatctc 600
 ttcatctcgg gggcctgtga tggcagtgcc aagctctggg atgtgcgaga ggggacctgc 660
 cgtcagactt tcaactggcca cgagtcggac atcaacgcca tctgtttctt cccaatgga 720
 gaggccatct gcacgggctc ggaatgacgtt tcttgccgtt tgtttgacct gggggcagac 780
 caggagctga tctgcttctc ccacgagagc atcaatctgc gcatcacgtc cgtggccttc 840
 tccctcagtg gccgcctact attcgtctggc tacgacgact tcaactgcaa tgtctgggac 900
 tccatgaagt ctgagcgigt gggcatcttc tctggccacg ataacagggt gagctgcctg 960
 ggagtcacag ctgacgggat ggcctgtggc acaggcttct gggacagctt cctcaaaatc 1020
 tggaaatgag gaggctggag aaagggaagt ggaaggcagt gaacacactc agcagcccc 1080
 tggccgaccc catctcattc aggtgttctc ttctatatc cgggtgcat tccactaag 1140
 cttctcctt tgagggcagt ggggagcatg ggaactgtgc tttgggaggc agcatcaggg 1200
 acacaggggc aaagaactgc cccatctctt cccatggcct tccctccca cagtcctcac 1260
 agcctctccc ttaatgagca aggacaacct gcccctcccc agcccttgc agggccagca 1320
 gacttgagtc tgaggcccca ggccctagga ttctctcccc agagccacta cctttgtcca 1380
 ggcttgggtg gtataggcg tttggccctg tgactatggc tctggacca ctagggtcct 1440
 ggccctcttc ttattcatgc ttctctctt ttctacctt tttctctcc taagacacct 1500

10

20

30

40

gcaataaagt gtagcaccct ggt

1523

<210> 5

<211> 1419

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

gaattctgag ggcagagcgg gccactttct aggcctctga ttcatactg tggigttagt 60
tactctgag aggacagctt gctgccagag ctctatctt tatgttagag gctccttcig 120
cctgcagact ctgctgtctg ggaaggcac agcgtagga gggagagga ggtgtgagtc 180
cctccgigga cccgtgtctt tgtacttctc tatctattt ccttttcagc accactctgg 240
gaaatcagta ttccagcccc attttatcct cagaaaattg aggcctcag atgttatctc 300
tgtgaccigg gtcctattac gtgccaaagg catcatftaa gcctaagatg tcttggtccc 360
aagggtcag catctggaag acaggcgcct catccigcca tcccgtctgc ggccttcactg 420
tggcccaggg gacatctcag cccgagaagg tcagcggccc cctcciggac caccgactcc 480
ccgcagaact cctctgtgcc ctctctctac cagacctgt tctctccagt tgcctccaca 540
gccagggggc agtgagggtt gctcttcccc cagccccact gaggaacca ggaaggtaga 600
cgagagaatc agtccgtgtg ggggtctggg agggccccag acatgagacc agctcctccc 660
ccaggggatg ttatcagttg gtccagaggg caaaatagg agcciggigg agggaggggc 720
aaaggccctg ggcctcagc ggccttgccc ttctccacca acccttccct acactcaggg 780
ggaggcggcg gtggggcaca cagggtgggg ggcgggtggc ggcctcctgg gtgagcagca 840
ctcgccctgcc tggattgaaa cccagagatg gagggtctgg gagggcigt gagagctcag 900
cccgtgaacc aggccttgcc ggagccactg atgccgggtc ttctgtgctt ttactccaaa 960
catcccccag cccaagccac ccacttggtc tcaagtctga agaagaagtc cctcaccctt 1020
ctactccagg ctgtgttcag ggcctggggc tgggtggagg agggcciga aattccagtg 1080
tgaaaggctg agatgccga gcccttgccc tatgtccaag ccatttcccc tctctacca 1140
gccctccctt gggagccag tcagctagga aggaatgagg gctccccagg cccaccccca 1200
gttccigagc tcatctgggc tgcaggctg ggggacagc agcgggact cagtctccta 1260
gggatttccc aactctccg cccgttgtt gcactggac accctgctc aggcctcat 1320

10

20

30

40

ctccactggg cagcaggiga cctttgccc ggcacctggg tcctcagtc ctgctgccct 1380
 ggagatgata taaaacaggc cagaacctc ctgctgtc 1419

<210> 6

<211> 1278

<212> DNA

<213> Homo sapiens

10

<400> 6

ccagacaagt gatttttgag gaticcctat ctataggaac aaagtaatta aaaaaatgta 60
 ttccagaatt tacaggccca tctgagatat gatttttta aatgaagatt tagagtaatg 120
 ggtaaaaaag aggtatttgt gtgtttgttg attgttcagt cagtgaatgt acagcttcig 180
 cctcataacc aggcaccatc tcttctgtct ctttgttgtt aaatgttcca ttcctgggta 240
 attcatgtc tgcctatgtg gatatgccgt ggctccttga acctgttgtt gtgaagcag 300
 gatcttctt cctgtccctt cagtgcctta ataccatgta ttaaggctg gacacatcac 360
 cactcccaac ctgcctcacc cactgcgtca ctgtgatca ctggcttcig gcgactctca 420
 ccaaggctc tctcatgccc tcttataacg actacaaaag caagtcttac ctataggaaa 480
 ataagaatta taaccctttt actgggtcatg tgaaccttac catttgcaat tcttacagca 540
 taaacacaga acagcacatc ttcaatgcc tgcattctga aggcatttgg ttgtgtctt 600
 tcaatctggc tctgtctatg ttgggtgtta acagtctcc cagctacact ggaaacttcc 660
 agaaggcact ttccacttgc ttgtgtgttt tccccagtgt ctattagagg cctttgcaca 720
 ggtaggctc ttggagcag ctgaaggta cacatccat gagcggcag cagggtcaga 780
 agtggcccc gtgttgcta agcaagactc tccccgtccc tctgcccct gcacctccgg 840
 cctgcatgtc cctgtggcct ctgggggtta catctccgg ggtgggtca gaaggcctgg 900
 gtgtttggcc tcaggctgtc acacacctag ggagatgtc ccgtttcigg gaaccttggc 960
 cccgactcct gcaaacttgc gtaaatgtgt aactcgacc tgcaccggct cactctgttc 1020
 agcagtgaaa ctctgcatcg atactaaga ctctctgga gaggtcccag cgtgagtgtc 1080
 gttctggca tctgtcctc tggccagcct gtgtctggc caagtatgt aacctctc 1140
 tccagccgt gcacaggcag cctgggaaca gtccatccc caccctcag ctataaatag 1200
 ggcctcgta cccggccagg ggaagaagct gccgtgttc tgggtactac agcagaaggt 1260

20

30

40

aagccggggg cccctca

1278

<210> 7

<211> 3074

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 7

gaattccggg gagcaggaag agccaacatg ctggccccgc gggagccgc cgtccctctg 60
ctgcaccitgg tccitgcagcg gtggctagcg gcaggcgccc agggcaccgc ccaggctctt 120
gaccttctcc catcttccag tcagaggcta aaccaggcg ctctgctgcc agtccigaca 180
gaccccgccc tgaatgatct ctatgtgatt tccaccttca agctgcagac taaaagtcca 240
gccaccaict tgggtcttta ctcttcaact gacaacagta aatatttga atttactgtg 300
atgggacgct taagcaaagc catcttccgt taccigaaga acgatgggaa ggtgcatttg 360
gtggttttca acaaccttga gctggcagac ggaaggcggc acaggatcct cctgaggctg 420
agcaatttgc agcgaggggc cggctcccta gagctctacc tggactgcat ccaggttgat 480
tccgttcaca atctccccag ggcttttgcg ggccccctcc agaaacciga gaccattgaa 540
ttgaggactt tccagaggaa gccacaggac ttcttgggaag agctgaagct ggtgggtgaga 600
ggctcacigt tccaggttggc cagcctgcaa gactgcttcc tgcagcagag tgagccactg 660
gctgccacag gcacagggga cttaaccggc cagticttgg gtcaaatgac acaattaaac 720
caactccigg gagagggtga ggaccttctg agacagcagg ttaaggaaac atcatitttg 780
cgaaacacca tagctgaatg ccaggcttgc ggtctcttca agtttcagtc tccgaccca 840
agcacggtag tggccccggc tccccctgca ccgccaacac gccaccctcg tgggtgtgac 900
tccaacccat gtctccgagg tctccaatgt accgacagta gagatggctt ccagtgtggg 960
ccttgccccg agggcttacac aggaaacggg atcaccgtga ttgatgtga tgagtgcata 1020
taccatccct gctacccggg cgtgcactgc ataaattgti ctcttggctt cagatgtgac 1080
gcctgccag tggctttcac agggcccatg gtgcagggtg ttgggatcag ttttgccaag 1140
tcaaacaagc aggtctgcac tgacattgat gagtgtcgaa atggagcgtg cgttcccaac 1200
tcgatctgcg ttaatacttt gggatcttac cgtgttgggc cttgtaagcc ggggtatact 1260
ggtgatcaga taaggggatg caaagtggaa agaaactgca gaaaccaga gctgaacctt 1320

10

20

30

40

tgcagigiga atgccagtg cattgaagag aggcagggg atgtgacatg tgtgtgtgga 1380
 gtcggitggg ctggagatgg ctatatctgt ggaaaggatg tggacatcga cagttacccc 1440
 gacgaagaac tgccatgctc tgccaggaac tgtaaaaagg acaactigcaa atatgtgcca 1500
 aattctggcc aagaagatgc agacagagat ggcatitggcg acgcttgiga cgaggatgct 1560
 gacggagatg ggatcctgaa tgagcaggat aactgtgtcc tgattcataa tgtggaccaa 1620
 aggaacagcg ataaagatat ctttggggat gcctgtgata actgccitgag tgtcttaaat 1680
 aacgaccaga aagacaccga tgggatgga agaggagatg ccitgigtga tgacatggat 1740
 ggagatggaa taaaaaacat tctggacaac tgcccaaat tcccaatcg tgaccaacgg 1800
 gacaaggatg gtgatgggtg ggggatgcc tgtgacagtt gtcttgatgt cagcaaccct 1860
 aaccagtcgt atgtggataa tgatctgggt gggactcct gtgacaccaa tcaggacagt 1920
 gatggagatg ggcaccagga cagcacagac aactgcccc cgcatttaa cagtgccag 1980
 ctggacaccg ataaggatgg aattggtagc gagtgtgatg atgatgatga caatgatggt 2040
 atcccagacc tggtgcccc tggaccagac aactgcccgc tggccccaa cccagcccag 2100
 gaggatagca acagcgacgg agtgggagac atctgtgagt ctgacttga ccaggaccag 2160
 gtcacgatc ggatcgacgt ctgcccagag aacgcagagg tcacctgac cgacttcagg 2220
 gcttaccaga ccgtgggctt ggatcctgaa ggggatgcc agatcgatcc caactgggtg 2280
 gtctgaacc agggcatgga gattgtacag accatgaaca gtgatccgg ccitggcagt 2340
 ggttacacag cttttaatgg agttgacttc gaaggacct tccatgtgaa taccagaca 2400
 gatgatgact atgcaggctt tatcttggc taccaagata gctccagctt ctacgtggct 2460
 atgtggaagc agacggagca gacatatgg caagccacc cattccgagc agttgcagaa 2520
 cctggcattc agctcaaggc tgtgaagct aagacaggc cagggagca tctccggaac 2580
 tccctgiggc acacggggga caccagtac caggtcaggc tgcgtggaa ggactccagg 2640
 aatgtggctt ggaaggacaa ggtgtcctac cgttggttc tacagcacag gccccaggig 2700
 ggctacatca ggttacgatt ttatgaaggc tctgagttgg tggctgactc tggcgtcacc 2760
 atagacacca caatgcgtgg aggccgactt ggcgtttct gcttcttca agaaaacatc 2820
 atctggicca acctcaagta tcgctgcaat gacaccatcc ctgaggactt ccaagagttt 2880
 caaaccaga atttcgaccg cttcgataat taaaccaagg aagcaatctg taactgcttt 2940
 tcggaacact aaaaccatat atatitaaac ttcaatttc tttagcttt accaacccaa 3000
 atatacaaa acgttttatg tgaatgtggc aataaaggag aagagatcat ttttaaaaaa 3060

10

20

30

40

aaaaaaaaaa aaaa

3074

<210> 8

<211> 4593

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 8

ggatccagct gtctctcttt gcgacctgt ctccgggaa gtccacgtcc taggcaggtc 60
ctcccaaagt gcccttggig ccgacaccc ctccagcgt ctgcaaggic ctgigcacca 120
cctccccac tccccattca aagccctctt ctctgaagtc tccggttccc agagctcttig 180
caatccaggc ttctcttggg agtggctgta acatgtatga aaagaaagaa aggaggacca 240
agagatgaaa gagggttgca cgcgtggggg cccgagtggt gggcggggac agtcgtcttig 300
ttacaggggt gctggccttc cctggcgctt gccctgtcg gccccgcccg agaacctccc 360
tgcgccaggg cagggtttac tcatccggc gaggtagatc catgcgcgag ggcgggcgca 420
aggcggcca gagaaccag caatccgagt atgcggcatc agcccttccc accaggcact 480
tcttctctt tccgaacgt ccaggagggg agggccgggc actataaac tcgagccctig 540
gccgatccgc atgicagagg ctgcttcgca gggcttgcgc gcagcggcaa gaagtgtctg 600
ggctgggacg gacaggagag gctgtcgcca tggcgctct gtgccccct gtctcggcac 660
ggccctgtcg cagtgccgcg gcttccccg gcgcctgcac gcggcgcgccc tgggtaacat 720
gcttgggtc ctggctcttg gcgcgctggc cctggccggc ctgggttcc ccgcaccgcg 780
agagccgcag ccgggtggca gccagtgcgt cgagcacgac tgcctcgcgc tctaccggg 840
ccccgcgacc ttctcaatg ccagtcagat ctgcgacgga ctgcggggcc acctaatgac 900
agtgcgtccc tgggtggctg ccgagtcat ttcttgcga ctgaacggcg acggcggcgt 960
tggccgcccg cgctcttggg tggccttgcg gctgccacc ggcctgcggcg accccaagcg 1020
cctcgggccc ctgcgcggct tccagtgggt tacgggagac aacaacacca gctatagcag 1080
gtgggcacgg ctgcacctca atggggctcc cctctgcggc ccgttgtgcg tcgtgtcttc 1140
cgctgtgag gccactgtgc ccagcgagcc gatctgggag gagcagcagt gcgaagttaa 1200
ggccgatggc ttctcttgcg agttccactt cccagccacc tgcaggccac tggctgttga 1260
gcccggcgcc gggcttgcg ccgtctcgat cacctacggc accccgttcg cggcccgcg 1320

10

20

30

40

agcggacttc caggcgctgc cggtagggcag ctccgccgcg gtggctcccc tcggcttaca 1380
 gctaagtigc accgcgccgc ccggagcggc ccaggggcac tgggccaggg aggcgccggg 1440
 cgcttgggac tgcagcgttg agaacggcgg ctgcgagcac gcgtgcaatg cgaicccitg 1500
 ggctccccgc tggcagtgc cagccggcgc cgccctgcag gcagacgggc gctcctgcac 1560
 cgcatccgcg acgcagtcct gcaacgacct ctgcgagcac ttctgcgttc ccaacccga 1620
 ccagccgggc tcttactcgt gcaigtgcga gaccggctac cggctggcgg ccgaccaaca 1680
 ccggctgcgag gacgtggatg actgcatact ggagcccagt ccgtgtccgc agcgtgtgt 1740
 caacacacag ggtaggttcg agtgccactg ctaccctaac tacgacctgg tggacggcga 1800
 gtgtgtggag ccggtggacc cgtgtctcag agccaactgc gagtaccagt gccagccct 1860
 gaaccaaact agctacctct gcgtctgcgc cgagggttc gcgccattc cccacgagcc 1920
 gcacaggigc cagatgtttt gcaaccagac tgccigtcca gccgactgcg accccaacac 1980
 ccaggctagc tgtgagtgc cigaaggcta catcctggac gacggttica tctgcacgga 2040
 catcgacgag tgcgaaaacg gcggcttcgt ctccggggtg igccacaacc tcccgggtac 2100
 ctctgagigc atctggggc ccgactcggc ccttgtccgc cacatiggca ccgactgtga 2160
 ctccggcaag gtggacggig gcgacagcgg ctctggcgag ccccgccca gcccgacgcc 2220
 cggctccacc ttgactctc cggccgtggg gctcgtgcat tgggctigc tcataggcat 2280
 ctccatcgcg agcctigtgc tggtaggtgg gcitttggcg ctctctgcc accitcgcaa 2340
 gaagcagggc gccgccaggg ccaagatgga gtacaagtgc gcggccctt ccaaggaggt 2400
 agtgcigcag cacgtgcgga ccgagcggac gccgcagaga ctctgagcgg cctccgtcca 2460
 ggagccitgg tccgtccagg agcctigtgc tctcaccac cagctttgct accaaagcac 2520
 cttagctggc attacagctg gagaagacc tcccgcacc cccaagctg tttcttcta 2580
 ttccatggct aactggcgag ggggtgatta gagggaggag aatgagcctc ggctcttcc 2640
 gtgacgtcac tggaccactg ggcaatgat gcaatttgi aacgaagaca cagactgcga 2700
 tttgtcccag gtcctcacta ccgggcgcag gagggtagc gttatiggic ggcagcctc 2760
 tgggcagacc ttgacctcgt gggctaggga tgactaaaat attatitit ttaagtatt 2820
 taggtititg ttgtttctt ttgtcttac ctgtatgtct ccagiatcca cttgcacag 2880
 ctctccgtc tctctctct taaaactcc cacttgtcat gtgacaggta aactatcttg 2940
 gtgaattit ttttctagc cctctcatat ttatgaagca agccccactt attccccatt 3000
 ctccatagtt ttctctccc aggaactggg ccaactcacc tgagtcacc tacctgtgcc 3060

10

20

30

40

tgacccctact tcttttgctc ttagctgtct gctcagacag aacccctaca tgaacacagaa 3120
 acaaaaacac taaaaataaa aatggccatt tgcttttca ccagatttgc taatttatcc 3180
 tgaatttica gattcccaga gcaaaataat tttaaacaaa ggttgagatg taaaaggat 3240
 taaatgatg ttgctggact gtcatagaaa ttacacccaa agaggatatt atcittacit 3300
 ttaaacagtg agccigaatt ttgttgctgt ttigatttgi actgaaaaat ggtaattgitt 3360
 gctaattctc ttatgcaatt tcttttttg ttattattac ttattttiga cagigtigaa 3420
 aatgttcaga aggttgctct agattgagag aagagacaaa caccctccag gagacagtgc 3480
 aagaaagctt caaacigcat gattcatgcc aattagcaat tgactgtcac tgttcttgt 3540
 cactggtaga ccaaaataaa accagctcia ctggcttgtt ggaattggga gcttgggaat 3600
 ggatccctga ggatgcccaa ttaggcccta gccttaatca ggtccctcaga gaatttctac 3660
 catitcagag aggccttttg gaattgggcc ctgaacaag aattggaagc tgccctgccc 3720
 atgggagctg gttagaaatg cagaatccta ggctccacc catccagttc atgagaatct 3780
 atatttaaca agatctgcag ggggtgtgtc tgctcagtaa ttgaggaca accattccag 3840
 actgttcca attttctgga atacaigaaa tatagatcag ttataagtag caggccaagt 3900
 caggcccta tttcaagaa actgaggaat ttctttgtg tagctttgct ctttggtaga 3960
 aaaggctagg tacacagctc tagacactgc cacacagggt ctgcaaggct tttgggtcag 4020
 ctaagctagg aatgaaatcc tgcttcagtg tatggaaata aatgtatcat agaaatgtaa 4080
 cttttgttaag acaaagggtt tctcttcta tttgttaac tcaaaatatt tgtacatagt 4140
 tatttatita ttggagataa tctagaacac aggcaaaatc cttgcttatg acatcacttg 4200
 tacaaaataa acaaataaca atgtgtctc ggggtgtgtg tctgttcatt ttctccctc 4260
 agtgcctca ttttatgtca ttaaatgggg ctcaaaacc atgcaaagc tatgagatgc 4320
 atggaggct gccctgtacc ccagcacttg tgtgtctgg tgatggcacc atctctgatt 4380
 ttcaaagctt ttccagagg ctattatttt cactgtagaa tgatttcag ctatctctgt 4440
 gtgcacaaat atttatttc ttctgtaac cataacaact tcataataga ggacttgtgt 4500
 ctctgtgctt ttaaagcat aaatgcatt taggatcatt tgttggaaat aattaaataa 4560
 acccttccig gggcatcigg cgaatccag ctg 4593

10

20

30

(210) 9

(211) 6163

40

(212) DNA

(213) Homo sapiens

(400) 9

tgggtctcc cccctctgtg tggggagaag tgtgccagag agacgcatgt cctcctcctg 60
 tggagggct gtctccacc accacatgtc ttcttacc aa tctgtcccc agagggctgc 120
 ctgctgtgca ctgggtcct ggagcccttc tccaccggg gagtggccag caggggtgtg 180
 ggttatgtga ggttagaaag gacagcaaag agaaatggcc tcccagctgg gggaggggca 240
 ggcaaac tgg aacctacagg cactgacctt tgtcgagaag agtgtagcct tcccagaatg 300
 ggaggagcag ggcagagcag ggttaggggg tgggtgtgtg tttctgagg gacigatcac 360
 ttacttgggt gaatacagca cagccctggc tggccctaag gaaaggggac atgagcccag 420
 ggagaaaata agagagggag ctgcacttag ggcttagcaa acacagtagt aagatggaca 480
 cagccccaat ccccatctct agctggctat tctctgttag ctttaaggctc tgaatctggt 540
 gctggggaag ctgggcccagg caagccaggg cgcaaggaga ggttaatggg aggaggccca 600
 ctcatgttga cagacctaca ggaaatccca atattgaatc aggtgcaagc ctctttgcac 660
 aacttgtgaa aggaggagga agccatgtgg ggggtcctgt gaaggaaacc gaagggttc 720
 tgccaagggg gcaggaggc aggtgtgac tatgagacag atatgttagt gggcgctaa 780
 gacaaggtaa gcccctaagg tggcatcac ccagcagggt cccgttctg ggcagctggt 840
 cttaggaagg aagtcacaga actgttagcc catctcttgg cctcagataa tggagtattt 900
 caggacttgg agtcagaga aaagctccag tggctttatg tgtggggta gatagggaaa 960
 gatagaggtt aattctccc ataccgctt ttaatcctga cctctagtgg tcccagttac 1020
 agctttgtgc agtccccctc cccagcccca ctcccaccg cagaagttac ccccaacat 1080
 attgcgcccg ttggccagtt cctcaccag gccctgcac ccattttcca ctctctctc 1140
 caggctgaag ccacaatact ttcttctct atcccatcc cagattttct ctgacctaac 1200
 aaccaagggt gctcagaatt taaggctaat taagatatgt gtgtatacat atcatgtcct 1260
 gctgtctca gcagggttag gggcacc aa atccatgtcc gattcactga ggagtcctga 1320
 caaaaaggag acaccatatg cttcttgtct ttctttctt cttctttct ttctttttt 1380
 ttttgagac ggagttcac tcttatgtcc caggctggag tgcaatgggt cgaictcggc 1440
 tcaccacaac ctccgctcc cagggtacaag cgattctct gtctcagcct cccaagtagc 1500
 ttggattaca ggcatgaacc accacacctt gctagttttt ttgtatttcg tagagccggg 1560

10

20

30

40

gtttcacat gttagtagg ctggaggga actcctgacc tcaggigatc caccgcctt 1620
 ggactccaa agtgcaggga ttacaggcat gagccactgc acccggcaca ccatatgctt 1680
 tcatcacaag aaaatgtgag agaattcagg gcttggcag ttcaggctg gtcagcatct 1740
 caagccctcc ccagcatctg ttaccctgc caggcagctt ctccctagaa acttggttaa 1800
 atgttcactc ttcttgctac ttccaggata gattcttcac ccttggctcg ccttggcccc 1860
 accctacict gcccagaagt gcaagagcct aagccgcctc catggcccca ggaaggattc 1920
 agggagagg ccccaaacag ggagccacgc cagccagaca cccggccag aatggagctg 1980
 actggigaga acacacciga ggggctaggg ccatatggaa acatgacaga agggagaga 2040
 gaaaggagac acgctgcagg gggcaggaa ctgggggaac ccattctccc aaaaaaagg 2100
 ggtctgaggg gtggattccc tgggtttcag gtctgggtcc tgaatggaa ttcttggaa 2160
 accagctgac aatgatticc tctcatctt tcaacctcac ctctctcat ctaagaattg 2220
 ctctctgigg tcatgttct cctaactgca aggctaacgc tgcagccc ggctctctct 2280
 gcttctgacc tccagctct cagttaactg ctctgtgact ccatgtctt tcacagcaga 2340
 ctggigagaa ctcccaacat tatcccttt atccgctaa ctggtaagac acccatactc 2400
 ccaggaagac accatcactt ctcttaactc ctigaccaa tgactattct tcccatatg 2460
 tccccacctt ctgacacac tctctgacaa ggattattct tcacaataca gcccgcatit 2520
 aaaagctctc gctagagat agtactcatg gaggactagc ctgcttatta ggctaccata 2580
 gtctctctt tttcagctc ctctctccc caccatctt ttcaacaga gccagtgccc 2640
 agaggttcac ccttggcta cactgtctt gcigcctgct gtggacttta gcttgggaga 2700
 atggaaaacc cagatggtaa gaaagccatc cctaaccttg gcttccctaa gtcctgtctt 2760
 cagtttcca ctgcttcca tggattctc aacattctg agcttttaa aaatactca 2820
 ccttcagctt ggccacctt acccaacta caitcacctt tgatgatagc ctgiggataa 2880
 gatgatggct tgcaggcca atatgtgaat agatttgaag ctgaacacca tgaaggctg 2940
 gagagaaatc gctcatggc atgccttga cctattccg ttcagtctt ttaaattggc 3000
 atgaagaagc aagactcata tgcatccac agatgacaca aagctggaa gtaccactaa 3060
 aataacaaa gacigaatca agattcaat cactgaaaga ctaggtaaa aacaaggta 3120
 aacaacagag atataaactt ctacatgigg gccggggct cagccctgta atcccagcac 3180
 ttggggaggc cgaggcaggc agatcaccig agggcaggag tttagagca gccggccaa 3240
 catggcgaat cccgctctt actaagaata cagaattagc cgggcatgtt agtgcattgc 3300

10

20

30

40

igtaalccca gctactigga aggcigaagc aggagaatcc ctigaaccca ggaggiggag 3360
 gtigtigaga gctgagatca tgccaatgca ctccagcctg ggigacaaga gcaaaactcc 3420
 gtcicaaaaa gaaaaaaaaa ttctacatgt gttaaattaat gagtaaagtc ctattccagc 3480
 tticaggcca caatgccctg ctccatcat ttaagcctct ggccctagca ctccctacga 3540
 aaaggatcig agagaattaa attgccccca aacttaccat gtaacattac tgaagctgct 3600
 attcttaaag ctagttaattc ttgtctgttt gatgtttagc atccccattg tggaaatgct 3660
 cgtacagaac tctattccga gtggactaca cttaaataata ctggccctgaa caccggacat 3720
 cccccigaag acataigcia atttattaaag agggaccata ttaaactaac atgigtctag 3780
 aaagcagcag cctgaacaga aagagactag aagcatgttt tatgggcaat agtttaaaaa 3840
 actaaaaatc atctcaaga accctagcgt cctttcttc ttcaggactg agtcaggga 3900
 gaaggcagt tcciatgggt cctttctagt cctttcttt catcctatg atcattatgg 3960
 tagagtcica taccatcatt tagtttattt attattatta tttagacgg agtctcactc 4020
 tatccccag gctggagtc agtggcatga tctcaactca ctgcaaccic agcctcccgg 4080
 attcaagca ttctctctg tcagtcctcc aagtagctgg gattacaggt gccaccacc 4140
 atgccagct aatttgigia ttigtggtag agatgggtt tcaccatgtt ggcaggctg 4200
 atcttgaact ctgacctca ggigatccac ctgctcagc ctcccaaagt gctgggatta 4260
 caggcgtgag ccactgcacc cagccttcat tcagittaaa aatcaaatga tcciaagggt 4320
 ttgcagcaga aagagtaaatt ttgcagcact agaaccaaga ggtaaaagct gtaacagggc 4380
 agatttcagc aacgtaagaa aaaaggagct ctctcactg aaaccaagtg taagaccagg 4440
 ctggactaga ggacacggga gttttgaag cagaggctga tgaccagctg tgggagact 4500
 gtgaaggaa tcttgccctg ggtgggacct tggctctgct cagtctcag cctgtatgat 4560
 tcactctgct ggctactcct aaggctcccc acccgcttt agtctgacct ttgaggcagt 4620
 gcgtttctct ctccatctc ttctcagga ggagaccaag gcacaggaca ttctgggagc 4680
 agtgacctt ctgctggagg gagtgatggc agcacggga caactggac ccacttgctt 4740
 ctcatccctc ctgggagcgt ttctgggaca ggtcgtctc ctcttggg cccigcagag 4800
 cctcttggga acccaggtaa gtccccagtc aaggatctg tagaaacigt tctttctga 4860
 ctcagctccc ctagaagacc tgagggaaga aggcctctc caggagctc aaggcagaa 4920
 gagctgatct actaagagtg ctccctgcca gccacaatgc ctgggtactg gcatcctgct 4980
 ttcttactt agacaaggga ggccigagat ctggccctgg tgtttggcct caggaccatc 5040

10

20

30

40

ctctgccctc agcttccctc acagggcagg accacagctc acaaggatcc caatgccatc 5100
 ttcttgagct tccaacacct gctccgagga aaggctgctt tctgatgct tgtaggaggg 5160
 tccacccctc gcgicaggcg ggccccaccc accacagctg tccccagcag aacctctcta 5220
 gtcttcacac tgaacgagct cccaaacagg acttctggat tgttggagac aaacttctct 5280
 gcctcagcca gaactactgg ctctgggctt ctgaagtggc agcaggagatt cagagccaag 5340
 attcttggtc tgcigaacca aacctccagg tccctggacc aaatccccgg atacctgaac 5400
 aggatacagc aactcttgaa tggaaactgt ggactcttct ctggacccct acgcaggacc 5460
 ctaggagccc cggacatttc ctacaggaaca tcagacacag gctccctgcc acccaacctc 5520
 cagcctggat attctcttct cccaacccat cctcttactg gacagtatac gctcttccct 5580
 ctccacca ccttggccac cctgtggtc cagctccacc ccttgcctcc tgaccttctt 5640
 gctccaacgc ccacccctac cagccctctt ctaaacacat cctacacca ctcccagaat 5700
 ctgtctcagg aagggttaagg ttctcagaca ctgccgacat cagcattgtc tcgigtacag 5760
 ctcccttccc tgcaggcgcg ccttgggaga caactggaca agatttctta ctctctccig 5820
 aaacccaaag ccttggtaaa agggatacac aggactgaaa agggaaatcat ttctactgt 5880
 acattataaa ccttcagaag ctattttttt aagctatcag caatactcat cagagcagct 5940
 agctcttggc tctattttct gcagaaattt gcaactcact gattctcaac atgtctcttt 6000
 tcttgataaa ctctgcaaag acctgggctg gccctggcagt tgaacagagg gagagactaa 6060
 ccttgagica gaaaacagag gaagggtaat ttcttttgc tcaaattcaa ggcttccaa 6120
 cgccccatc cctttacta tcattctcag tgggactctg atc 6163

10

20

<210> 10

30

<211> 1505

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

gctggtcgga ggctcgcagt gctgtcggcg agaagcagtc gggtttggag cgcitgggic 60
 gcgttggigc gcggtggaac gcgcccaggg accccagttc ccgcgagcag ctccgcgccg 120
 cgcctgagag actaagctga aactgtctgt cagctcccaa gatggigcca cccaaattgc 180
 atgtgctttt ctgccctctg ggctgccctgg ctgtggttta tcttttgac tggcaataca 240

40

taaatccigt igcccatatg aaatcatcag catgggtcaa caaaatacaa gtactgatgg 300
 ctgctgcaag ctttggccaa actaaaatcc cccggggaaa tgggccttat tccgttgggt 360
 gtacagactt aatgtttgat cacactaata agggcacctt ctgctgttta tattatccat 420
 cccaagataa tgaatgcctt gacacccctt ggaicccaaa taaagaatat ttttggggc 480
 ttagcaaat tcttggaca cactggctta tggcaacat tttgaggta ctccttgggt 540
 caatgacaac tccgcaaac tggaaatccc ctctgaggcc tggtagaaaa tatccacttg 600
 ttgttttttc tcatggctt ggggcattca ggacacttta ttctgctatt ggcatigacc 660
 tggcatcica tgggtttata gtgctgctg tagaacacag agatagaict gcatcigcaa 720
 ctactatit caaggaccaa tctgctgcag aaatagggga caagcttgg ccttacctta 780
 gaaccigaa acaagaggag gagacacata tacgaaatga gcaggtaggg caaagagcaa 840
 aagaatgtc ccaagctctc agctgattc ttgacattga tcatggaaag ccagtgaaga 900
 atgcattaga tttaaagttt gatatggaac aactgaagga ctctattgat agggaaaaaa 960
 tagcagtaat tggacattct tttgggtggag caacggttat tcagactctt agtgaagatc 1020
 agagattcag atgtggtatt gccctggatg catggatgtt tccactgggt gatgaagtat 1080
 attccagaat tctcagccc ctttttttta tcaactctga atatttcaa tatcttgcta 1140
 atatcataaa aatgaaaaaa tgcctactac ctgataaaga aagaaagatg attacaatca 1200
 ggggttcagt ccaccagaat ttgctgact tcacttttgc aactggcaaa ataattggac 1260
 acatgctcaa attaaaggga gacatagatt caaatgtagc tattgatctt agcaacaaag 1320
 cttcattagc atctttacaa aagcatttag gacttcataa agattttgat cagtgggact 1380
 gcttgatga aggatgatg gagaatctta ttccaggac caacattaac acaaccaatc 1440
 aacacatcat gttacagaac tcttcaggaa tagagaaata caattaggat taaaatagg 1500
 tttt 1505

10

20

30

<210> 11

<211> 3834

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

40

cctgagacag aggcagcagt gatacccacc tgagagatcc tgtgtttgaa caactgcttc 60

ccaaaacgga aagiatitca agcctaaacc ttgggtgaa aagaacitit gaagtcatga 120
 ttgtticaca gtitctctca gctctcactt tgggtcttct cattaaagag agtggagcct 180
 ggctttacaa caccctccacg gaagctatga ctatgatga ggccagtgct tatgttcagc 240
 aaaggctacac acacctgggtt gcaattcaaa acaaagaaga gatigagtac ctaaactcca 300
 tattgagcta ttcaccaagt tattactgga ttggaatcag aaaagtcaac aatgtgtggg 360
 tctgggtagg aaccagaaa cctctgacag aagaagccaa gaactgggct ccagggtgaac 420
 ccaacaatag gcaaaaagat gaggactgcg tggagatcta catcaagaga gaaaaagatg 480
 tgggcatgtg gaatgatgag aggtgcagca agaagaagct tgcctatgc tacacagctg 540
 ccgttaccaa tacatcctgc agtggccacg gigaatgtgt agagaccatc aataattaca 600
 ctigcaagtg tgacctggc ttcagtggaac tcaagtgtga gcaaattgtg aactgtacag 660
 ccttggaaatc ccttgagcat ggaagccagg ttgtcagtc cccactggga aacttcagct 720
 acaaticttc ctgtctctatc agctgtgata ggggttacct gccaaagcagc atggagacca 780
 tgcagtgat gtctctgga gaatggagtg ctctatttc agcctgcaat gtggttgagt 840
 gtgatgtgt gacaaatcca gccaatgggt tegtggaaatg ttccaaaac cctggaagct 900
 tccatggaa cacaacctgt acatttgact gtgaagaagg atttgaacta atgggagccc 960
 agagccttca gtgtacctca tctgggaatt gggacaacga gaagccaacg tgtaaagctg 1020
 tgacatgcag ggccgtccgc cagctcaga atggctctgt gaggtcagc catccccig 1080
 ctggagagti caccitcaaa tcatctgca acttcacctg tgagggaaggc ttcatgttgc 1140
 agggaccagc ccagggtgaa tgcaccatic aagggcagtg gacacagcaa atcccagttt 1200
 gtgaagcitt ccagtgaca gccitgtcca accccgagcg aggtacatg aatgtcttc 1260
 ctagtgttc tggcagttc cgttatgggt ccagctgtga gttctccigt gaggagggtt 1320
 ttgtgtgaa gggatccaaa aggttccaat gtggcccccac aggggagtg gacaacgaga 1380
 agcccacatg tgaagctgtg agatgcgatg ctgtccacca gccccgaag ggtttggta 1440
 ggtgtgtca tccccctatt ggagaattca cctacaagtc ctctgtgcc ttacagctgtg 1500
 agggaggatt tgaattatat ggaicaatic aacttgagtg cacatctcag ggacaatgga 1560
 cagaagaggt tcttctctgc caagtgttaa aatgttcaag ccaggcagtt ccgggaaaga 1620
 tcaacatgag ctgcagtggg gagcccggtt ttggcactgt gtgcaagttc gccgtctctg 1680
 aaggatggac gtcaaatggc tctgcagctc ggacatgtgg agccacagga caciggtctg 1740
 gccgtctacc tactgtgaa gctcccactg agtccaacat tcccttggtg gctggacttt 1800

10

20

30

40

ctgctgctgg actctccctc ctgacattag caccatttct cctctggctt cggaaatgct 1860
 tacggaaaagc aaagaaattt gtccctgcca gcagctgcca aagccttgaa tcagacggaa 1920
 gctaccaaaa gccctcttac atcctttaag ttcaaaagaa tcagaaacag gtcgcatctgg 1980
 ggaactagag ggatacactg aagttaacag agacagataa ctctccctgg gtcctctggcc 2040
 cttcttgccct actatgccag atgcctttat ggctgaaacc gcaacaccca tcaccacttc 2100
 aatagatcaa agtcagcag gcaaggacgg ccttcaactg aaaagactca gttgtccctt 2160
 tcctactctc aggatcaaga aagtggtggc taatgaaggg aaaggatatt ttcttccaag 2220
 caaaggigaa gagaccaaga ctctgaaatc tcagaattcc ttttctaact ctcccttgct 2280
 cgcgttaaaa tcttggcaca gaaacacaat attttgtggc tttctttctt ttgcccttca 2340
 cagtgtttcg acagctgatt acacagtgc tgcataaga atgaataata attatccaga 2400
 gtttagagga aaaaaatgac taaaaatatt ataacttaaa aaaatgacag atgttgaatg 2460
 cccacaggca aatgcatgga gggttgttaa tgggtgcaat cctactgaat gctctgtgcg 2520
 aggttacta tgcacaattt aatcacttc atccctatgg gattcagtc ttcttaaaga 2580
 gttcttaagg atttgatatt ttttacttgc attgaatata ttataatctt ccatacttct 2640
 tcattcaata caagtgtggg agggacttaa aaaacttgta aatgctgtca actatgatat 2700
 ggtaaaagt acttatctta gattaccccc tcattgttta ttaacaaatt atgttacatc 2760
 tgttttaaat ttatttcaaa aagggaacct attgtcccti agcaaggcat gatgttaacc 2820
 agaataaagt tcigagtggt tttactacag ttgttttttg aaaacatggg agaattggag 2880
 agtaaaaact gaatggaagg ttgttatatt gtcagatatt ttttcagaaa tatgtgggtt 2940
 ccacgatgaa aaacttccat gaggccaaac gtttgaact aataaaagca taaatgcaaa 3000
 cacacaaagg tataatttta tgaatgtctt tgttggaata gaatacagaa agatggatgt 3060
 gctttgcatt cctacaaaga tgtttgtcag atgtgatatg taaacataat tcttgtatat 3120
 tatggaagat tttaaatcca caatagaaac tcaccatgta aaagagtcac ctggtagatt 3180
 tttaacgaat gaagatgtct aatagttatt ccctatttgt tttcttctgt atgttagggg 3240
 gctctggaag agaggaatgc ctgtgtgagc aagcatttat gttattttat aagcagattt 3300
 aacaattcca aaggaatctc cagttttcag ttgactactg gcaatgaaaa attctcagtc 3360
 agtaattgcc aaagctgtct tagccttgag gagtgtgaga atcaaaactc tcctacactt 3420
 ccattaaact agcatgtgtt gaaaaaaaaa gtttcagaga agttctggct gaacactggc 3480
 aacgacaaag ccaacagica aaacagagat gtgataagga tcagaacagc agaggttctt 3540

10

20

30

40

ttaaaggggc agaaaaactc tgggaaataa gagagaacaa ctactgigat caggctatgt 3600
 atggaataca gtgttatatt ctttgaaatt gttaaggtgt tgtaaatatt tatgtaaact 3660
 gcattagaaa ttagctgigt gaaataccag tgtggttigt gtttgagitt tatigagaat 3720
 tttaaattat aacttaaaat attttataat ttttaaagta tatatttatt taagcttatg 3780
 tcagacctat ttgacataac actataaagg ttgacaataa atgtgcttat gttt 3834

(210) 12

(211) 5204

(212) DNA

(213) Homo sapiens

(400) 12

gtaatatctt gggcaagccc tagagcttct ttcctgaccc ttagttaata agatgttatt 60
 tggcacatt cagtcacaat aatagactca ttttagtaat aaacalcita agactagtaa 120
 ttaaaactct ttacttcaca ccaagtttcc tcccaagct tggcctgttc ctggctggca 180
 gccgaagta gggaaaggag agatatggig acctttctt tgtaccttc tagctacctt 240
 ctataacctg accccacata cataattgag ctgtggcttc tgactctact gggittgggg 300
 atgagaggca gigagagtaa aatgaaggag tggttttaat taatggcaca gctaaaactg 360
 gattttgttc tctctgcaca tggcagatgt ttaaagctca ttctttctt tatgcaagtt 420
 ittacacat ccagctcat ttgtacctct tgaattttg ctcagtggcc tatcaccatt 480
 caggatcaag acaaaaatca atgagcactt atttgtgtc atgcacccta caaagtgcc 540
 ggatatttat ccaaactcct ggcaatgcta aacacaatgc aaaaagacat attagaaac 600
 gaatcttatt aactttagct ttccaactgt attcatcat aaagtcttac ttacaagat 660
 aattgctgtt gigaanaagg gaaaggicat ggcttcattt cccagatgtt attgatata 720
 tgctataaat tatattacct ccaacatagt ctgcactttg aacttagaaa aacaatcttc 780
 agacggcatg caltctaatt ctigaaataa gtatgccac aaactgtagt tiaagacaga 840
 ataggtaigc ttctcatgtt ttaattcagt tgaatttcag aagatctcag gaatgtacag 900
 aacgagaatt aagaattaat aagaataaga attaattaat tgcctgacat agagtagtia 960
 ggtgatttcc tgaactttaa gcttccacat cacagtatga agttggttca agataagaaa 1020
 tataataaat tctcgcccaa ggacagacct gaatctctag ctgcctagag gctgactcaa 1080

10

20

30

40

ctgaaatcat ggcgtttgac agcacttggg aggttagaccg gagtgaaaac tatgacaagt 1140
 tcatggaaaa aatgggtaaa gactttatit ctttgtggct cattctttgc ttctttacaa 1200
 acatttttct ttctaaactcc taaatctcta ggagattaca gatagcttac agatagctcc 1260
 tgatgtggta gagagggatc cagaagatgt tcagaggagg gaaaccatat ttcccttct 1320
 tacattagga agaattccact atctactaa tgggaagaaa gattctttga gtgctgttct 1380
 ctgaaacaca ccaaaaagat ccagaaatgt ttcttccact ctttaactga aaaatgactt 1440
 ttttgttgt ttacagtaag aaaatggcag cgtgtaatga taacttccag atctgaaaat 1500
 gttaaattct aggagatgga aaaacaaaga ccatataaga aagtaatgga aaaagtctc 1560
 ttaaaattta tagctctgaa taagttagat ttaattctga ttcttctaa cttaaaaaag 1620
 ttttggata atcttgagaa gctgtgtagt ttctccagg gcgtttaatt taactgattt 1680
 ataatttgat accaatactc tggcagccca tatactatac aagataggca aacaaatttg 1740
 tgcattccc ctaaaagaaa aatctgcac aattatagct tacagtttag gaactctaa 1800
 tttaaattta taaaagtgt agattcttat agtgattttg gcttaatat ttctaatttt 1860
 ctcatTTTTT tgcagaaaag aaatgccaca agaagcaaat agaactataa agttcaaaat 1920
 gttaaagcca ctgaagaaaa caaaggggca tttaagaaaa aagaatactg tatatgtgga 1980
 attaaagatg tgccttctta taaatatatg aatatacatt ttaatcttc atttaatat 2040
 tctagaattt gatttactta acactgaaat gaacagttg ttaatcttat taaggttgct 2100
 cagctctaaag attctataat tctgtactct acttaatttt tctcaagta tggaaaaaca 2160
 actttaatca gtctcttga tggattgaa cctgaacttc tatagaagca atctgaatgt 2220
 tcttgigcaa aggcaatgct accgagtttt ctccaccct tcaaaataaa caaacaaaac 2280
 ataacttgga aaaataaaca ctctctatgg gatttgactt tatttctcc attgtcttac 2340
 cttttacagg tgtaatatata gtgaaaagga agcttgacg tcatgacaat tgaagctga 2400
 caattacaca agaaggaaat aaattcacag tcaaagaatc aagcgcttt cgaaacattg 2460
 aagttgttt tgaacttggg gtcacctta attacaacct agcagacgga actgaactca 2520
 ggttaagaat ttttttttt atgagcaatg cattcttgat tttcttacc aatattaaaa 2580
 tgatttctgc tctatttcat tggatggttt aattaatgca ggtctcttc actaactgaa 2640
 gaagccaatg aagtttgtct acattatata ttacacaaat tggcagggt tttaaatatg 2700
 cttttatttt tatacgcac tgtgaagaat ctgaattgaa cagtaagaat tagaaaacta 2760
 tcttttgaat gactgaatat agacctatc ataaagaaat ttaaaactgt gtttttaaac 2820

10

20

30

40

agtacagcaa aagaagccit tagagtiaat atgtaactta actgtaacat gttgaaataa 2880
taaaagaaat gaatagatga acaaatgagt gagttaccaa atggaaagat ttgatgtatt 2940
gtaggicatt gggagtgtag cttttcatgt ttaagataac acatttiagg aagicaicat 3000
ttcaacaaa ttttttaaaa acttttttta gcccaacat ttttctattt aaattacatg 3060
tttgtaatga caatttaact actgaatggt ttatcgtaag ttatgtcitt ccttaattag 3120
taccacaatc acacaaatia aaacaagcac aggttattaa catctccgtg aaactaattt 3180
taaccatgac tatatttcig gacacgtaac atgaaagatt cagaaagaag tgcgtctcat 3240
ctgccitaaa attcagcgta tggaaattat tgaagagaac aagcataatg gttatcaaca 3300
catactcigt agcccaatgg cctagggtta atcctcactc tgtgacttta ggtgaatcac 3360
tgtgccattt tacagtcctc tcttcigcaa agtagagata gtagtatcag tttcataggg 3420
tcaccaatgaa gattaaatga aaaagtgigt ctacagaact cagaacagtg ccigacatgt 3480
gtaagacctt aataaatgcc attattatta ttattattat tattattatt attattatta 3540
tgtaggggac ctggagccit gagggaaata aacttattgg aaaattcaaa cggacagaca 3600
atggaaacga actgaatact gtccgagaaa ttatagggtg tgaactagtc caggtagatt 3660
gtcaaatita tagctatttt caaaaggcaa aaattactac aaaacaataa ttttgtcac 3720
tgcgtagcca gatctcagt aaactgacta cttcttttct cataaatctt acigattitia 3780
aaaatatigt atagctattt tctgaigcct atttactaaa gacaacttat ataigtcaaa 3840
taatcaatgc ctattttaac tgaatatata aatgactaca aaccaacatg tgttttaaaa 3900
tggctgtatc ccatatcigt ataatcttg ctatcaagta caagaaaaaa ttgtataaac 3960
tcatactcat ataatatata tgaatatata atataaaaat agtataaact catatagtat 4020
aaaactataa tactactttt tcttaactta gatgtaaac ttaaagataa attctctigt 4080
ttgttaacac ctticagact taigtgtatg aaggagtaga agccaaaagg atcitttaaaa 4140
aggatigagc attattcigt gcgcacagtc caaaatataa attggacaga agatctatat 4200
tgtaccagaa ctgtttattt caccatca agtataaggi tactgatiga ttggtccttt 4260
tataaacatt ggtatatttc catcatgcc aaagcaaaag aagtaaaagc taattaggat 4320
ttaatttggt ttatatctc taagatatat atttactaaa agaatttgig acattttaaa 4380
aaacaaaaat aaatatigca tccaigtgc tttatatgta gccttgccit taaaagaaa 4440
aagtaigiga atalgaatig acagatiggt ttcgtagaga gaggtctta ctcttact 4500
caggctggaa tgcagtgag agatcatagc tcactgtaac ctcaaacctc tggactcatg 4560

10

20

30

40

caatcttctt gcctcaggct tctgagtagc taggactatg ggtacattcc acagtgccca 4620
 gctaattttt gttttgittt ctttttattt ttttttagaga tgggtcttctg ctatattgcc 4680
 caggctgggc ttgaacccct ggctcaagc aatcctcctg cctcagccctc tcaagtigt 4740
 tttttcttta catttgataa actaaaagca taggctgcat atgagtcitt aacatcttga 4800
 actggttgtg aataattttc tggcactggg tgaagtaat atctattatt ataaaaataa 4860
 tataatgcca accagaaaaac ttagaataa gaaacacaaa tgaataataa gtatttccat 4920
 aactcataat ccagagataa ttgccattct gattttgata gatatccctc cagctctctt 4980
 ccttgggggc agatatttcc caatacatac cactttgaat aggatgatag gaaataaatg 5040
 atgtactaca ttaaattaaa ttattgtatt acattttgt acacatcagt cattcccagg 5100
 ctggctgaa aatcaggatc atctgagaaa cttaaacaat ttctgcattc ttaatctcca 5160
 ctgtattct attatatcag aatcgcta atgaaccaaga attc 5204

10

(210) 13

(211) 2480

20

(212) DNA

(213) Homo sapiens

(400) 13

gacgctcgt gccttcggag gtctttctgc ctgctgtcc tcatgcctct cctctcttctg 60
 ctgctccctg tgcgaagccc ctacacccc caccctatct gtgaggctc caaagtggcc 120
 agccacctag aagtgaactg tgacaagagg aatctgacag cgtgctctc agacctgccg 180
 aaagacacaa ccatcttcca cctgagtgag aacctctgt acacctctc cctggcaacc 240
 ctgatgcctt acactgcct cactcagctg aacctagata ggtgcgagct caccaagctc 300
 caggctgatg ggacgtgcc agtgctgggg acctggatc tatccacaa tcagctgcaa 360
 agcctgccct tgcaggga gacactgcct gctctaccg tctggagct ctccttcaac 420
 cggctgacct cgtgctctt tggtgccctg cgtggctctg gcgaactcca agagctctac 480
 ctgaaaggca atgagctgaa gacctgccc ccagggtcc tgacgccac acctgaagctg 540
 gagaagctca gtctggctaa caacaactg actgagctc ccgtggct cctgaatggg 600
 ctggagaatc tcgacacct tctcttcaa gagaactgc tgtataaat accaaagggc 660
 tttttgggt cccacctct gccttttgt tttctccag ggaacccctg gttatgcaac 720

30

40

tggagatcc tctatitctg tggctggctg caggacaatg ctgaaaatgt ctacgtatgg 780
 aagcaaggig tggacgtcaa ggccatgacc tctaacgtgg ccagtgigca gggigacaat 840
 tcagacaagt ticcgcicta caaatacca ggaaaggggt gccccaccct tggigatgaa 900
 gggagacacg acctataiga ttactacca gaagaggaca ctgaggggcga taaggigcgt 960
 gccacaagga ctgiggicaa gticcccacc aaagcccata caacccctg gggictattc 1020
 tactcatggt ccactgcttc tctagacagc caaatgccc cctccttgca tccaacacaa 1080
 gaatccacta aggagcagac cacattacca cctagatgga ccccaaattt cacacttcac 1140
 atggaatcca tcacattctc caaaactcca aaatccacta ctgaaccaac cccaagcccg 1200
 accacctcag agcccgctcc ggagcccgcc ccaaacaiga ccacccctga gccactcca 1260
 agcccgacca cccagagcc caccicagag cccgccccca gcccgaccac cccggagccc 1320
 accccaatcc cgaccatgcg cacaagcccg accatccgtg tgtctgccac aagcctgac 1380
 actccaaaaa gcacattttt aactaccaca aaaccgtat cactcttaga atccacaaa 1440
 aaaaccaatc ctgaactiga tcagccacca aagctccgig gggigctcca agggcattig 1500
 gagagctcca gaaatgacct tttctccac cccgactttt gctgcctcct cccctgggc 1560
 ttctatgct tgggtctctt ctggctgctc ttgacctg tggctctcat cctgctgctg 1620
 agctgggtg ggcattgiga accacagcc ctggactcig gccaaaggig tgcctgacc 1680
 acagccacac aaaccacaca ctggagctg cagaggggac ggcaagigac agtggcccg 1740
 gccggcigc tcttctctg aggttcgctt cccactttc gctccagcct ctctctgigg 1800
 gtacggccta atggccgigt ggggctctta gtggcaggaa ggaggccctc agctctgagt 1860
 caggctcgig gtcaggacct gctgagcaca gtgagcatta ggtactcigg ccacagcctc 1920
 tgagggtgg aggtttgggg accttgagag aagagcctgt gggctcctct attggaatct 1980
 agtgggggt tggaggggtt aggaacacag ggtgatagg gaggggtctt agttcctttt 2040
 tctglatcag aagccctgic ttacacacac aggcacacaa ttacagtcac agccaaagca 2100
 gaaggggtia tgacatggac ttggcggggg gacaagacaa agctcccgat gctgcatggg 2160
 gccgigccag atctcacggt gaaccatttt ggcagaatac agcatgggtc ccacatgcat 2220
 ttatgcacag aagaaaatct ggaaagtgat ttatcaggat gtgagcactc gtgtgtctg 2280
 gatgttacia atatgggtgg tttatitctc ttttccctg tttagcattt tctagitttc 2340
 ttatcaggat gtgagcactc gttgtgtctg gatgttacia atatgggtgg tttatitctc 2400
 ttttccctg tttagcattt tctagitttc cactattati gtatattatc tgtataataa 2460

10

20

30

40

aaaataattt tagggttggg

2480

<210> 14

<211> 959

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 14

10

aagcttttac catggttaacc cctgggtcccg ttcagccacc accaccccccac ccagcacacc 60
tccaaccica gccagacaag gtgtgtgaca caagagagcc ctcaagggca cagagagagt 120
ctggacacgt gggggagtica gccgtgtatc atcggaggcg gccgggcaca tggcaggat 180
gagggaaaga ccaagagticc tctgttgggc ccaagtccta gacagacaaa acciagacaa 240
tcacgtggct ggctgcatgc cctgtggctg ttgggtctggg cccaggagga gggaggggcg 300
ctctttccctg gaggtggctc agagcaccgg gtggacagcc ctgggggaaa acttccacgt 360
tttgaaggag gttatctttg ataactccac agtgacctgg ttgcccagg gaaaagcagg 420
caaacgtgag ctgtttttt tttctccaag ctgaacacta ggggtccctag gctttttggg 480
tcacccggca tggcagacag tcaacctggc aggcacatccg ggagagacag acacaggcag 540
agggcagaaa ggtaagggga ggttctcagg ccaaggctat tgggtttgc tcaattgttc 600
ctgaatgctc ttacacacgt acacacacag agcagcacac acacacacac acacatgcct 660
cagcaagtc cagagaggga ggtgtcgagg gggaccgct ggctgttcag acggactccc 720
agagccagtg agtgggtggg gctggaacat gagttcatct atttccctgcc cacatctggg 780
ataaaaggag gcagtgggcc acagaggagc acagctgtgt ttggctgcag ggccaagagc 840
gctgtcaaga agaccacac gccccctcc agcagctgaa ttctgcagc tcagcagccg 900
ccgccagagc aggcagaacc gccaatcgca aggcacctct gagaactica ggtaggaga 959

20

30

<210> 15

<211> 1337

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 15

40

ccccgacca tggcgaagct gattgcgctc accctcttgg ggaaggact ggcactcttc 60
 aggaaccacc agtcttctta ccaaacacga cttaatgcctc tccgagaggt acaaccctga 120
 gaacttccia actgiaattt agttaagga atcgaaacig gctctgaaga catggagata 180
 ctgcciaatg gactggcttt cattagctct ggattaaagt atcctggaaat aaagagcttc 240
 aacccaaca gtcttggaaa aatacttctg atggacciga atgaagaaga tccaacagtg 300
 ttggaattgg ggaicactgg aagtaaattt gatgtatctt catttaacct tcatgggatt 360
 agcacattca cagatgaaga taatgccatg tacctcttgg tggigaacca tccagatgcc 420
 aagtcacag tggagtgtt taaatttcaa gaagaagaaa aatcgctttt gcatctaaaa 480
 accatcagac ataaacttct gcctaatttg aatgatattg ttgctgtggg acctgagcac 540
 tttatggca caaatgatca ctatttctt gaccttact tacaatctg ggagatgtat 600
 tgggtttag cgtgtctga tgtgtctac tatagtcctg gtgaagtcg agtgggtgca 660
 gaaggatttg attttgctaa tggaaatcaac attcaccctg atggcaagta tgtctatata 720
 gcigagtgc tggctcataa gattcatgtg tatgaaaagc atgctaattg gactttaact 780
 ccattgaagt cctttagatt taataccctc gtggataaca tctcigtgga tcttagaca 840
 ggagaccitt ggttggatg ccatccaat ggcatgaaaa tcttctcta tgactcagag 900
 aatctctctg catcagaggt gcttgaatc cagaacattc taacagaaga acctaaagtg 960
 acacaggitt atgcagaaaa tggcacagtg ttgcaaggca gtacagtgc ctcigtgtac 1020
 aaagggaac tgcgtattgg cacagtgtt cacaagctc tttagctga gctctaacag 1080
 accgattgc acctatgcca tagaaactga ggccattatt tcaaccgctt gccatattcc 1140
 gaggaccag tgttcttagc tgaacaatga atgtgacc taaatgtgga catcatgaag 1200
 catcaaagca ctgtttaact gggagtgaata tgatgtgtag ggctttttt tgagaataca 1260
 ctatcaaatc agcttggaa tacttgaaaa cctcatttac cataaaaaatc ctctcacta 1320
 aaatggataa atcagtt 1337

10

20

30

(210) 16

(211) 18

(212) DNA

(213) Artificial Sequence

(220)

40

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 16

ggacatggag gacgtncg

18

<210> 17

<211> 19

<212> DNA

10

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 17

cggacatgga ggacgtntg

19

<210> 18

20

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 18

cgccgtactg caccaggc

18

30

<210> 19

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

40

<400> 19

gagctacct gtttactatc aanaa

25

<210> 20

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

10

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 20

gagctacct gtttactatc aanga

25

<210> 21

<211> 24

<212> DNA

20

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 21

accagtacta aagcaaatta aact

24

<210> 22

30

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 22

ggccctgct tcgttaangg

20

40

<210> 23

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 23

10

atggccctgt cttcgtaan tg

22

<210> 24

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

20

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 24

ccaggctat ggaagtcgag tatic

24

<210> 25

<211> 18

<212> DNA

30

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 25

tctgcggcat cacgtncg

18

<210> 26

40

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 26

tctgcggcat cacgtntg

18

10

<210> 27

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 27

gaatagtagg cggccactga

20

20

<210> 28

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 28

cggagccact gatgcncg

18

30

<210> 29

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 29

cggagccact gatgcntg

18

<210> 30

<211> 22

10

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 30

tggttggagt aaaggcacag aa

22

20

<210> 31

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 31

30

cggcagcttc ttcccneg

18

<210> 32

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

40

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 32

cggcagcttc ttcccntg

18

<210> 33

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 33

ccaccctca gctataaata gg

22

<210> 34

<211> 19

20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 34

cgagtggga acgcacnct

19

30

<210> 35

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 35

40

cgagtggga acgcacngt

19

<210> 36
<211> 22
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer 10
<400> 36
ggctgcact gacattgatg ag 22

<210> 37
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence 20
<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer
<400> 37
cccgactcgg cccctncc 18

<210> 38
<211> 18 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer
<400> 38
cccgactcgg cccctntc 18

<210> 39 40

<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer
<400> 39
gtcacagtcg gtgccaatgt 20 10

<210> 40
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer 20
<400> 40
ccgacatcag cattgtctna t 21

<210> 41
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence 30
<220>
<223> Description of Artificial Sequence:Primer
<400> 41
ccgacatcag cattgtctng t 21

<210> 42
<211> 19 40
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 42

ctgcagggaa gggagctgt

19

<210> 43

10

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 43

ttcttttggg ggagcaacng t

21

20

<210> 44

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

30

<400> 44

attcttttgg tggagcaacn tt

22

<210> 45

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 45

tcttacciga atctctgata ttca

24

<210> 46

<211> 19

<212> DNA

10

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 46

acattcaccg tggccantg

19

<210> 47

20

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 47

cattcaccgt ggccangg

18

30

<210> 48

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

40

<400> 48

agctgccigt accaatacat cc

22

<210> 49

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

10

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 49

tcacagtcaa agaatacagn gc

22

<210> 50

<211> 24

<212> DNA

20

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 50

attcacagtc aaagaatcaa gnac

24

<210> 51

30

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 51

caaaaacaac ttcaatgttt cga

23

40

(210) 52

(211) 16

(212) DNA

(213) Artificial Sequence

(220)

(223) Description of Artificial Sequence:Primer

(400) 52

cccaggctc ctgncg

16

10

(210) 53

(211) 17

(212) DNA

(213) Artificial Sequence

(220)

(223) Description of Artificial Sequence:Primer

(400) 53

ccccaggct cctgntg

17

20

(210) 54

(211) 21

(212) DNA

(213) Artificial Sequence

(220)

(223) Description of Artificial Sequence:Primer

(400) 54

tgagcttctc cagcttgggt g

21

30

(210) 55

(211) 23

40

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 55

ggcacagaga gagctcggac acg

23

10

<210> 56

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 56

ggccgccicc gatgataca

19

20

<210> 57

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 57

acccaaatac atctcccagg ancg

24

30

<210> 58

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 58

aacccaaata catctcccag gnet

24

<210> 59

<211> 23

10

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Primer

<400> 59

gaatgatatt gttgctgtgg gac

23

20

<210> 60

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Probe

<400> 60

30

agccacigat gcneggtct

19

<210> 61

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

40

<223> Description of Artificial Sequence:Probe

(400) 61
agccacigat gcntggctt 19

(210) 62
(211) 20
(212) DNA
(213) Artificial Sequence 10
(220)
(223) Description of Artificial Sequence:Probe
(400) 62
caccgtggcc antgcaggat 20

(210) 63
(211) 20 20
(212) DNA
(213) Artificial Sequence
(220)
(223) Description of Artificial Sequence:Probe
(400) 63
caccgtggcc anggcaggat 20 30

(210) 64
(211) 24
(212) DNA
(213) Artificial Sequence
(220)
(223) Description of Artificial Sequence:Probe
(400) 64 40
gaatcaagug ctittcgaaa catt 24

(210) 65
 (211) 24
 (212) DNA
 (213) Artificial Sequence
 (220)
 (223) Description of Artificial Sequence:Probe 10
 (400) 65

gaatcaagna cttttcgaaa catt 24

(210) 66
 (211) 20
 (212) DNA
 (213) Artificial Sequence 20
 (220)
 (223) Description of Artificial Sequence:Probe
 (400) 66

tggacacgtg ggggagtcag 20

(210) 67
 (211) 20 30
 (212) DNA
 (213) Artificial Sequence
 (220)
 (223) Description of Artificial Sequence:Probe
 (400) 67

tggacacgtg ggggagtcag 20

40

【図面の簡単な説明】

【図 1】図 1 は実施例におけるスクリーニング関連解析において検討した 1 1 2 遺伝子多型をまとめた表である。

【図 2】図 2 は同じく実施例におけるスクリーニング関連解析において検討した 1 1 2 遺伝子多型をまとめた表である。

【図 3】図 3 は実施例において遺伝子型を決定するために使用されるプライマー（上から順に配列番号 3 1、3 2、3 3、2 8、2 9、3 0、1 6、1 7、1 8、4 6、4 7、4 8、4 9、5 0、5 1、2 5、2 6、2 7、1 9、2 0、2 1、5 2、5 3、5 4、5 7、5 8、5 9、5 5、5 6）、プローブ（上から順に配列番号 6 0、6 1、6 2、6 3、

50

64、65、66、67) 及びその他の条件をまとめた表である。図中、F I T C はフルオレセインイソチオシアネートを、T x R はテキサスレッドを、B i o t i n はビオチンをそれぞれ表す。

【図4】図4は同じく実施例において遺伝子型を決定するために使用されるプライマー（上から順に配列番号43、44、45、37、38、39、40、41、42、34、35、36、22、23、24）及びその他の条件をまとめた表である。図中、F I T C はフルオレセインイソチオシアネートを、T x R はテキサスレッドを、B i o t i n はビオチンをそれぞれ表す。

【図5】図5は実施例の関連解析において検討した一塩基多型をまとめた表である。

【図6】図6は実施例における関連解析の対象とした男性1620病変の背景データをまとめた表である。各データは平均±標準偏差、又は%で表される。表中、*1は $P < 0.0001$ （再狭窄なしに対して）を、*2は $P < 0.001$ （再狭窄なしに対して）を、*3は $P < 0.05$ （再狭窄なしに対して）を、*4は $P < 0.005$ （再狭窄なしに対して）をそれぞれ表す。

10

【図7】図7は実施例における関連解析の対象とした女性771病変の背景データをまとめた表である。各データは平均±標準偏差、又は%で表される。表中、*1は $P < 0.005$ （再狭窄なしに対して）を、*2は $P < 0.05$ （再狭窄なしに対して）を、*3は $P < 0.0001$ （再狭窄なしに対して）を、*4は $P < 0.001$ （再狭窄なしに対して）をそれぞれ表す。

【図8】図8は関連解析の対象とした遺伝子多型と多項ロジスティック回帰分析の結果（男性例）をまとめた表である。

20

【図9】図9は関連解析の対象とした遺伝子多型と多項ロジスティック回帰分析の結果（女性例）をまとめた表である。

【図10】図10は冠動脈形成術後再狭窄と関連のある遺伝子多型における多項ロジスティック回帰分析のstep forward selection methodを行った結果（男性例）を示す表である。

【図11】図11は冠動脈形成術後再狭窄と関連のある遺伝子多型における多項ロジスティック回帰分析のstep forward selection methodを行った結果（女性例）を示す表である。

【図12】図12は男性における5個の組合せ遺伝子多型を用いたバルーン拡張術後再狭窄の遺伝的リスク診断を行った結果を示す表である。

30

【図13】図13は男性における5個の組合せ遺伝子多型を用いたステント挿入後再狭窄の遺伝的リスク診断を行った結果を示す表である。

【図14】図14は、女性における5個の組合せ遺伝子多型を用いたバルーン拡張術後再狭窄の遺伝的リスク診断を行った結果を示す表である。

【図15】図15は女性における5個の組合せ遺伝子多型を用いたステント挿入後再狭窄の遺伝的リスク診断を行った結果を示す表である。

【図16】図16は冠動脈形成術後再狭窄の累積オッズ比と一塩基多型の数の関連を表したグラフである。バルーン拡張術後再狭窄は(○)で、ステント挿入後再狭窄は(●)で表され、(A)は男性、(B)は女性における関連を示す。(A)のバルーン拡張術後再狭窄における各SNPは、SNP1: ApoE (3932T→C) 多型、SNP2: GPIa (1648A→G) 多型、SNP3: TNFα (-863C→A) 多型、SNP4: G-プロテインβ3 (825C→T) 多型、SNP5: ApoC-III (-482C→T) 多型、SNP6: AGT (-6G→A) 多型である。同様にステント挿入後再狭窄における各SNPは、SNP1: TSP4 (1186G→C) 多型、SNP2: TNFα (-863C→A) 多型、SNP3: TM (2136C→T) 多型、SNP4: TPO (5713A→G) 多型、SNP5: PAF-AH (994G→T) である。(B)のバルーン拡張術後再狭窄における各SNPは、SNP1: Eセレクトイン (561A→C) 多型、SNP2: FABP2 (2445G→A) 多型、SNP3: GPIbα (1018C→T) 多型、SNP4: PAI1 (-668/4G→5G) 多型、SNP5: PON (

40

50

584 G→A) 多型、SNP6: ApoE (3932 T→C PAI1) 多型である。同様にステント挿入後再狭窄における各SNPは、SNP1: PAI1 (-668/4 G→5 G) 多型、SNP2: ApoC-III (-482 C→T) 多型、SNP3: PON (584 G→A) 多型、SNP4: GPIbα (1018 C→T) 多型、SNP5: ApoE (3932 T→C) 多型である。

【図1】

遺伝子	多型	遺伝子	多型
アンギオテンシン変換酵素	102 in human 16	インスリン受容体サブストレート1	394G→A (Gly772Arg)
アンギオテンシンIIタイプ1受容体	-335C→T	インタローキン-10	-10820→A
アンギオテンシノーゲン	46G→A		-819T→C
7ポリプロテインA1	-750→A	インタローキン-1α	-892A→C
	83C→T	インタローキン-1β	-898C→T
7ポリプロテインB	103 in signal peptide		-511C→T
7ポリプロテインC10	-482C→T	インタローキン-6	-393C→T
7ポリプロテインE	-491A→T		-434C→G
	1100C→T	LDL受容体関連タンパク質	-174G→C
	-319G→T	レプティン	766C→T
	3937T→C (Cys112Arg)	リポプロテインリパーゼ	-1887C→A
	4070C→T (Arg158Gln)		2800→A (Asp9Ala)
	93C→T	マンガンスーパーオキシドジスルターゼ	1127A→G (Asp291Ser)
7ポリプロテイン(f)	1210→A		47C→T (Ala16Val)
	1176A→C (Pro12Pro)	マトリックスGluタンパク質	173T→C (His57Thr)
ATP結合カセットドメインスーパー1	-476C→T		-70→A
心臓ナトリウム依存性プロチド (ANP)	1051G→A (Arg218Lys)	マトロプロタナーゼ1 (コラゲナーゼ)	7158A→G (Pro183Ala)
ANPリアライズ受容体	664G→A (Val7Met)	マトロプロタナーゼ2	-1697C→G
	-53A→C		-42A→G
β2-アドレナリン受容体	46A→G (Arg16Gln)	メチオニンシンターゼ	2758A→G (Asp190Gln)
	79C→G (Gln27Glu)	メチロプロタナーゼヒドロキシリダクターゼ	677C→T (Ala223Val)
β3-アドレナリン受容体	491C→T (Thr164Ile)	単球オキシゲナーゼリダクターゼ (MCP-1)	-2518G→A
β-フィブリノーゲン	1907C→C (Pro64Arg)	NADPH-dependent 22 フォックス	242C→T (His72Tyr)
	-434G→A	ニューロペプチド Y	1128T→C (Leu77Pro)
	-435G→A	パラオキシナーゼ	-107T→C
	148C→T		172A→T (Met51Leu)
	809G→A (Arg48Lys)		584C→A (Gln192Arg)
CD14 受容体	-280C→T	PECAM1 (CD31)	1454C→G (Leu125Val)

【図2】

ケモカイン受容体2	190G→A (Val64Ile)	PECAM1 (CD31)	4428G→A (Ser553Asp)
コレステロールエステル輸送タンパク	1861A→G (Ile405Val)	ペルオキシソーム増殖剤感受性受容体α	696C→G (Leu162Val)
	1103A→G (Asp452Gln)	ペルオキシソーム増殖剤感受性受容体β2	34C→G (Pro12Ala)
細胞因子 V	1200C→A (Arg451Gln)		344C→A (Pro115Gln)
細胞因子 VII	1691G→A (Arg506Gln)	プラスミノーゲン活性化インヒビター-1	-4684G→G
細胞因子 VIII	1198G→A (Arg355Gln)	プロトロンビン	994G→T (Val279Pro)
コキシン II	46C→T	α-セクレチン	20210G→A
糖化最終生成物	1630→T (Val34Leu)	スカベンジャー受容体II	7666A→C (Pro715Pro)
エンドセリン-I	1019C→T (Pro195Ser)	セロトニン2A 受容体	40C→A (Gly2Ser)
セクレチン	-788T→C	ストロマリン-1	483G→A (Val133Ile)
	894G→T (Gln298Asp)	ストロモジュリン	102T→C
	366G→T (Lys198Asn)		-1171A→A
	98G→T		-33G→A
	361A→C (Ser128Arg)		-100G→TA
細胞外スーパーオキシドジスルターゼ	1839C→T (Leu54Pro)		845C→A (Ala25Thr)
細胞成長タンパク2	5775C→G (Arg213Gln)		2136C→T (Ala455Val)
フラクタルカイン受容体	2445G→A (Ala44Thr)		5713A→G
グリコプロテイン1a	8463G→A (Val249Ile)		2210A→G (Asp705Ser)
	807C→T		1186G→C (Ala37Pro)
	873G→A		874G→A (Val284Met)
グリコプロテインIba	1648A→G (Leu505Gln)		-596C→T
グリコプロテインIba	1046C→T (Thr149Met)		608T→C (Leu10Pro)
グリコプロテインIb1	1367T→C (Leu37Pro)		-863C→A
グリコプロテインIb1	971A→C (Lys121Gln)		-430C→T
G-タンパク質 β3サブユニット	823C→T (Gln218Val)		-308G→A
ヘモグロビン β3サブユニット	845G→A (Cys282Tyr)		-238G→A
肝リパーゼ	-488C→T		-1234C→T
	-290G→A		-101G→A

[illegible]

通因子	多型	多型	通因子
男性			女性
アンギオテンシンノーゲン	-6C→A	アポリポ蛋白 C-II	-482C→T
アポリポ蛋白 C-III	-482C→T	アポリポ蛋白 E	3932T→C
アポリポ蛋白 C-III	1100C→T	アポリポ蛋白 E	4010C→T
アポリポ蛋白 E	-219C→T	ATP-結合カセトラントラニスポーター	1051C→A
アポリポ蛋白 E	4070C→T	CD14受容体	-238C→T
アポリポ蛋白受容体 ?	190C→A	コキシン 37	1019C→T
アポリポ蛋白受容体 ?	1019C→T	E-セレクチン	-788T→C
コキシン 37	-745T→C	一酸化窒素合成酵素	5555C→T
一酸化窒素合成酵素	825C→T	エンドレジン	2445C→A
タンパク質B3サブユニット	164A→C	脂肪酸結合タンパク質 ?	1018C→T
グリコ蛋白 1a	-818T→C	グリコ蛋白 1bα	3494C→A
グリコ蛋白 10	-592A→C	インスリン受容体サブストレート 1	-514C→G
グリコ蛋白 10	244C→T	インターロキン 6	594C→A
7α22フォックス	894C→T	パラオキシナーゼ	-688/46→5C
小胞体酸化因子セチルヒドロラーゼ	5713A→G	プラスミノーゲン酸化因子 C2-D2	-1171/59→6A
トロンプホリジン	211C→T	ストロメリン 1	-480C→T
トロンプホリエン	1186C→C	腫瘍転因子 α	-238C→A
トロンプホリジン 4	661T→C	腫瘍転因子 α	
トロンプホリジン 4	-881C→A	腫瘍転因子 α	
トロンプホリジン 4		腫瘍転因子 β1	
トロンプホリジン 4		腫瘍転因子 α	

[illegible]

	バリエーション低減後 (n = 910)		ステント挿入 (n = 710)	
	同様になし (n = 525)	同様に (n = 385)	同様になし (n = 527)	同様に (n = 183)
年齢 (years)	58.5 ± 9.5	55.9 ± 9.6 ¹⁾	56.8 ± 8.8	53.8 ± 9.9 ²⁾
Body mass index (kg/m ²)	24.0 ± 2.9	24.2 ± 2.8	24.0 ± 3.0	23.5 ± 2.9
喫煙 (%)	81.3	81.3	83.4	94.5 ³⁾
血圧 (%)	68.0	79.5 ²⁾	77.8	83.1
収縮期血圧 (mmHg)	147.5 ± 23.3	152.0 ± 26.4 ⁴⁾	149.1 ± 25.9	156.4 ± 26.4 ⁴⁾
拡張期血圧 (mmHg)	80.9 ± 14.0	85.4 ± 17.1 ¹⁾	82.7 ± 15.2	87.0 ± 17.3 ⁴⁾
血尿酸 (%)	32.4	40.0 ³⁾	41.4	50.3 ³⁾
空腹時血糖 (mg/dL)	115.5 ± 54.5	121.5 ± 47.8	118.6 ± 43.7	125.1 ± 54.2
糖化ヘモグロビン (HbA1c) (%)	57.3	56.9	56.9	55.2
総コレステロール血症 (%)	208.9 ± 43.0	210.9 ± 45.0	210.7 ± 42.9	203.0 ± 47.1
中性脂肪血症 (%)	158.5 ± 101.9	147.0 ± 93.6	152.1 ± 129.9	139.0 ± 75.3
HDL-コレステロール血症 (%)	46.4 ± 13.1	44.3 ± 13.6	44.4 ± 12.2	44.3 ± 14.1
尿酸血症 (%)	23.0	18.4	14.4	22.4 ³⁾
尿酸 (mg/dL)	6.0 ± 1.6	5.8 ± 1.6	5.8 ± 1.7	5.6 ± 1.4
左心室肥大				
左室動径 (%)	30.5	28.3	32.4	39.9
左室短径 (%)	45.1	48.6	52.8	45.4
左室下径 (%)	24.4	23.1	14.8	14.8
左室壁厚 (%)				

【 7 】

遺伝子	多型	バリエーション頻度 (n = 480)		スニペット頻度 (n = 291)	
		再発等なし (n = 286)	再発等 (n = 194)	再発等なし (n = 204)	再発等 (n = 87)
年齢 (year)		63.1 ± 10.2	65.8 ± 7.7 ¹	63.2 ± 8.8	67.0 ± 9.8 ¹
Body mass index (kg/m ²)		23.7 ± 3.4	23.4 ± 3.1	23.9 ± 3.3	23.5 ± 2.6
喫煙 (%)		15.4	24.7 ²	32.4	20.7 ²
高血圧 (%)		65.0	62.9	85.3	55.2 ³
収縮期血圧 (mmHg)		149.4 ± 28.3	148.2 ± 27.5	148.4 ± 31.0	156.1 ± 28.7
拡張期血圧 (mmHg)		79.0 ± 15.5	77.8 ± 15.6	78.9 ± 14.0	84.5 ± 14.6 ²
総コレステロール (%)		32.2	45.4 ¹	42.6	79.3 ³
空腹血糖 (mg/dL)		121.6 ± 53.4	141.3 ± 65.4 ¹	135.9 ± 72.0	152.3 ± 57.0 ⁴
赤血球数 (10 ⁶ /mm ³)		69.9	63.9	70.6	72.4
中性白血球数 (10 ³ /mm ³)		211.7 ± 38.4	213.1 ± 44.5	219.1 ± 46.6	218.7 ± 40.2
HDLコレステロール (mg/dL)		127.8 ± 61.8	129.6 ± 73.0	134.2 ± 82.7	161.0 ± 119.2 ²
LDLコレステロール (mg/dL)		47.4 ± 13.4	46.8 ± 14.6	56.2 ± 17.4	54.4 ± 13.5
尿酸 (mg/dL)		17.5	22.7	33.8	17.2 ¹
尿酸値 (%)		4.6 ± 1.2	4.6 ± 1.5	4.9 ± 1.4	4.8 ± 1.3
尿酸値 (%)		22.7	47.9 ³	45.6	34.5
左前下枝 (%)		41.6	41.8	39.7	55.2 ²
左回旋枝 (%)		35.7	10.3 ³	14.7	10.3

【 9 】

遺伝子	多型	Dominant		Recessive		Additive
		P	オッズ比 (95% 信頼区間)	P	オッズ比 (95% 信頼区間)	
バリエーション頻度						
脂肪酸結合タンパク質 2	2445G→A	0.0001	2.3 (1.5-3.6)	0.0014	2.7 (1.5-4.9)	3.8 (2.0-7.4)
アポリポタンパク質 1	468A→G	0.0091	1.8 (1.2-2.7)	0.6798		2.0 (1.3-3.1)
グリコプロテイン 1b	1018C→T	0.0117	1.8 (1.1-2.8)	0.7326		2.4 (1.5-3.9)
アポリポタンパク質 2	594G→A	0.0174	1.6 (1.1-2.4)	0.0270	2.4 (1.1-5.1)	2.8 (1.3-6.2)
E-セレクシン	561A→C	0.0249	2.9 (1.2-7.7)			2.9 (1.2-7.7)
アポリポタンパク質 E	3927T→C	0.0462	1.7 (1.0-2.8)	0.5308		0.691
スニペット頻度						
アポリポタンパク質 1	468A→G	0.0013	3.2 (1.6-6.5)	0.6063		4.2 (2.0-9.3)
アポリポタンパク質 2	594G→A	0.0083	2.5 (1.3-4.9)	0.4102		2.5 (1.3-5.0)
グリコプロテイン 1b	1018C→T	0.0187	2.6 (1.2-5.7)			2.6 (1.2-5.7)
アポリポタンパク質 E	3927T→C	0.0299	2.5 (1.1-5.9)	0.8771		3.6 (1.5-8.7)
アポリポタンパク質 C-III	482C→T	0.0602		0.0337	2.3 (1.1-5.0)	0.7313

【 8 】

遺伝子	多型	Dominant		Recessive		Additive
		P	オッズ比 (95% 信頼区間)	P	オッズ比 (95% 信頼区間)	
バリエーション頻度						
グリコプロテイン 1a	1648A→G	0.7410		0.0012	0.5 (0.3-0.8)	0.7401
脂肪酸結合タンパク質 3	835C→T	0.2916		0.0033	1.6 (1.2-2.3)	0.0119
脂肪酸結合タンパク質 4	863C→A	0.0066	1.5 (1.1-2.1)	0.0408		1.6 (1.2-2.3)
アポリポタンパク質 C-III	482C→T	0.0096	1.5 (1.1-2.1)	0.1986		1.6 (1.1-2.4)
アポリポタンパク質 E	3927T→C	0.0101	1.6 (1.1-2.4)	0.7705		1.7 (1.1-2.5)
アポリポタンパク質 E	460→A	0.0307	0.4 (0.2-0.9)	0.4615		0.4 (0.17-0.90)
スニペット頻度						
脂肪酸結合タンパク質 4	863C→A	0.0415	1.5 (1.0-2.1)	0.0142	2.0 (1.1-3.6)	0.0082
脂肪酸結合タンパク質 5	2136C→T	0.0143	1.6 (1.1-2.3)	0.2037		1.6 (1.1-2.3)
脂肪酸結合タンパク質 6	1186G→C	0.0229	1.7 (1.1-2.7)			1.7 (1.1-2.7)
脂肪酸結合タンパク質 7	994G→T	0.0475	1.5 (1.0-2.2)	0.3905		0.0666
脂肪酸結合タンパク質 8	5713A→G	0.3159		0.0499	1.5 (1.0-2.1)	0.8858

【 10 】

遺伝子	多型	遺伝子座	遺伝子型	P	オッズ比	95% 信頼区間
バリエーション頻度						
アポリポタンパク質 E	15q13.2	3927T→C	CC + TC versus TT	0.0035	1.80	1.21-2.66
グリコプロテイン 1a	5q23-q31	1648A→G	GG versus AG + AA	0.0162	0.57	0.37-0.90
脂肪酸結合タンパク質 4	6p21.3	863C→A	AA + CA versus CC	0.0075	1.54	1.12-2.11
脂肪酸結合タンパク質 5	12p13	825C→T	TT versus CT + CC	0.0187	1.51	1.07-2.12
アポリポタンパク質 C-III	11q23	482C→T	TT + CT versus CC	0.0236	1.44	1.05-1.98
アポリポタンパク質 E	1q42-q43	460→A	AA + GA versus GG	0.4384	0.70	0.29-1.70
スニペット頻度						
脂肪酸結合タンパク質 4	5q13	1186G→C	CC + GC versus GG	0.0217	1.75	1.08-2.81
脂肪酸結合タンパク質 5	6p21.3	863C→A	AA versus CA + CC	0.1140	1.61	0.89-2.91
脂肪酸結合タンパク質 6	20p11.2	2136C→T	TT + CT versus CC	0.0767	1.42	0.86-2.08
脂肪酸結合タンパク質 7	3q26.3-q27	5713A→G	GG versus AG + AA	0.1266	1.36	0.92-2.02
脂肪酸結合タンパク質 8	6p21.2-p12	994G→T	TT + GT versus GG	0.3460	1.22	0.81-1.84

遺伝子	遺伝子座	多型	遺伝モデル	P	オッズ比	95%信頼区間
パルサー線源群						
E-セレクタン	1q24-q25	561A→C	CC + AC versus AA	0.0227	3.54	1.19-10.52
	4q28-q31	244SG→A	AA ₁ GA versus GG	0.0002	2.42	1.53-3.85
グルコブプロテイン 1bα	7q21.1-2	1018C→T	TT + CT versus CC	0.0111	1.86	1.15-3.02
	7q21.3-q22	-68AG→S0	SG/SG + 4G/SG versus 4G/4G	0.0475	1.62	1.01-2.60
パラスオキソナーゼ	7q21.3	58AG→A	AA + GA versus GG	0.0994	1.45	0.93-2.25
	19q13.2	3932T→C	CC + TC versus TT	0.5569	1.19	0.60-2.16
スナント線入						
パラスミノグロゲン糖酸化阻害インヒビター-1	7q21.3-q22	-68AG→S0	SG/SG + 4G/SG versus 4G/4G	0.0006	3.88	1.78-8.45
	11q23	-483C→T	TT versus CT + CC	0.0100	3.11	1.31-7.38
パラスオキソナーゼ	7q21.3	58AG→A	AA + GA versus GG	0.0116	2.67	1.28-5.72
	22q11.2	1018C→T	TT + CT versus CC	0.0794	2.23	0.92-5.42
アポリポプロテイン E	19q13.2	3932T→C	CC + TC versus TT	0.3174	1.64	0.62-4.35

[illegible]

アメリボロチン E (0.47, 1.0, 0.0)	グリコボロチン B (0.44, 1.0, 1.00)	黒色炭素 (0.0, 0.0, 0.0)	セシウム (0.0, 0.0, 0.0)	アメリボロチン C (0.0, 0.0, 0.0)	オス (0.0, 0.0, 0.0)
1	0	1	1	1	10.55
1	0	1	1	0	7.33
1	0	1	0	0	6.99
1	0	1	0	0	4.85
1	0	1	1	0	6.85
1	0	0	0	0	4.76
1	0	0	0	1	4.54
1	0	0	1	1	3.75
1	1	1	1	0	6.03
1	1	1	1	0	4.19
1	1	1	0	1	3.99
1	1	0	0	0	2.77
1	1	0	1	0	3.91
1	1	0	1	0	2.72
1	1	0	0	1	2.59
1	1	0	0	1	1.80
1	0	0	0	0	5.16
0	0	0	0	1	4.07
0	0	1	1	0	3.88
0	0	1	0	0	2.70
0	0	1	0	0	3.81
0	0	1	0	0	2.64
0	0	0	0	1	2.52
0	0	0	0	0	1.75
0	0	1	1	1	3.35
0	1	1	1	1	2.22
0	1	1	0	0	2.22
0	1	1	0	0	1.54
0	1	0	1	0	2.17
0	0	0	1	0	1.51
0	0	0	0	0	1.44
0	1	0	0	0	1.00

【 1 4 】	ε セルゲタン (0 = 4A, 1 = 4C = CC)	置換環含タンパク I (0 = GC, 1 = GC + 4A)	グリコпротеイン I _h (0 = CC, 1 = CT + TT)	プラスミノーゲン活性化因子 (0 = 4GAG, 1 = 4GAG + 5GAG)	パライオキナーゼ (0 = GC, 1 = GC + 4A)	オキシ化
1	1	1	1	1	0	27.43
2	1	1	1	0	0	23.81
3	1	1	1	0	0	23.10
4	1	1	0	0	0	19.50
5	1	1	0	1	0	18.12
6	1	1	0	1	0	18.88
7	1	1	0	0	0	12.42
8	1	1	0	0	0	8.57
9	1	0	1	0	0	13.47
10	1	0	1	0	0	10.07
11	1	0	1	0	0	9.55
12	1	0	1	0	0	6.58
13	1	0	0	0	0	5.26
14	1	0	0	1	0	5.76
15	1	0	0	1	0	5.13
16	1	0	0	0	0	3.54
17	1	0	1	0	0	10.17
18	1	1	1	1	0	7.29
19	1	1	1	0	0	6.53
20	1	1	1	0	0	4.50
21	1	1	1	0	1	5.68
22	1	1	0	1	0	3.92
23	1	1	0	1	0	3.51
24	1	1	0	0	0	2.42
25	1	1	1	0	0	4.37
26	1	0	1	0	0	3.01
27	1	0	1	0	0	2.70
28	1	1	1	0	0	1.96
29	1	0	0	0	0	2.35
30	1	0	0	1	0	1.43
31	1	0	0	1	0	1.43
32	1	0	0	0	0	1.00

【图 16】

[illegible]